

- T H E S E -

présentée

A la FACULTE des SCIENCES
de l'UNIVERSITE de DIJON

pour l'obtention
du DOCTORAT d'UNIVERSITE

Mention : PHYSIOLOGIE de la NUTRITION

par

Zarindokhte GHAVAM-RASULL

Licenciée ès-Sciences biologiques de l'Université de Genève
Post-graduate de Washington D.C.

THESE : RELATION entre l'ABSORPTION INTESTINALE du GLUCOSE
et les TRANSFERTS de SODIUM chez l'HOMME et le RAT.

Soutenue le 20 mars 1967 devant la Commission d'Examen

Pr. G. CLEMENT : Président

MM. NOIROT :
TREMOLIERES : Examineurs

- T H E S E -

présentée

A la FACULTE des SCIENCES
de l'UNIVERSITE de DIJON

pour l'obtention

du DOCTORAT d'UNIVERSITE

Mention : PHYSIOLOGIE de la NUTRITION

par

Zarindokhte GHAVAM-RASULL

Licenciée ès-Sciences biologiques de l'Université de Genève
Post-graduate de Washington D.C.

THESE : RELATION entre l'ABSORPTION INTESTINALE du GLUCOSE
et les TRANSFERTS de SODIUM chez l'HOMME et le RAT.

Soutenue le 20 mars 1967 devant la Commission d'Examen

Pr. G. CLEMENT : Président
MM. NOIROT :
TREMOLIERES : Examineurs

A Monsieur le Professeur CLEMENT qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, j'exprime ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur NOIROT a bien voulu accepter d'être le rapporteur, je l'assure de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur TREMOLIERES m'a accueillie avec une infinie gentillesse dans son laboratoire ; il m'a prodigué ses encouragements et ses conseils et il m'a guidée tout au long de ce travail dont il est l'inspirateur ; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur SAUTIER a suivi ce travail de très près et je le remercie très vivement de la part qu'il y a prise, de ses suggestions et de ses critiques judicieuses.

TABLE des MATIERES

Pages

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - Données actuelles sur l'absorption intestinale du glucose et du sodium	5
CHAPITRE II - Expériences <u>in vivo</u>	
sur l'Homme :	
A) Mode opératoire	14
B) Méthodes de dosage	16
C) Résultats	18
sur le Rat	25
CHAPITRE III - Expériences <u>in vitro</u>	
I. Plan des expériences	28
II. Méthodes	32
III. Résultats	38
IV. Discussion	45
RESUME et CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	54

SCHEMAS

TABLEAUX

COURBES

RELATION entre l'ABSORPTION INTESTINALE du GLUCOSE
et les TRANSFERTS de SODIUM chez l'HOMME et le RAT

- INTRODUCTION -

Le transport actif du glucose n'a lieu qu'en présence de Na. Ce fait a été établi sur l'intestin isolé de rat, in vitro : CRANE (1) (2).

BOSACKOVA et CRANE (3) ont montré que la concentration de Na permettant le transport maximum de glucose, était de 96 mEq ‰.

CATIER (4) reprenant en 1965 in vivo sur le chien, les faits établissant une relation entre la concentration du Na et le transport actif du glucose, a observé que le transport du glucose a son maximum pour une concentration de 8^e‰ de glucose et de l'ordre de 100 mEq ‰ de sodium. De plus, suivant CATIER, le transport actif de glucose serait accompagné d'un transport actif de Na, lorsque la concentration de glucose ne dépasse pas 12^e‰.

Chez l'homme porteur de fistule digestive accidentelle, KALLAL (5) a observé que pendant l'absorption de glucose, la concentration de Na dans le chyme est diminuée.

Cet ensemble de faits témoigne d'un rapport entre l'absorption du glucose et celle du Na. Une telle relation nous a paru mériter d'être précisée car elle est susceptible d'éclairer les mécanismes et les relations des transports actifs par l'épithélium intestinal.

Dans un premier temps, sur neuf malades porteurs de fistules digestives (duodénales, iléales, caecales), nous avons cherché à établir des relations quantitatives entre la disparition du glucose et celle du sodium, et du chlore.

Les malades ingèrent 25 g de glucose. Nous dosons le glucose, le sodium, le chlore et le potassium dans les liquides de fistules avant et après l'ingestion.

La même étude a été faite à deux reprises sur le rat porteur d'une fistule du grêle.

Aussi bien chez l'homme que chez le rat, nous précisons la diminution de la concentration de Na^+ lors de l'absorption du glucose.

Cette diminution de sodium accompagnée d'une baisse de chlore et d'un taux constant de potassium pourrait s'expliquer par un transport actif de sodium.

Pour préciser les modalités de ce transport de sodium conjoint à celui du glucose et voulant éliminer la possibilité d'une dilution par action osmotique, nous nous sommes placés en condition de transport, qui est défini comme l'absorption contre un gradient de concentration.

C'est pourquoi, dans un deuxième temps, nous avons poursuivi une expérimentation in vitro sur intestin retourné de rat.

La concentration de glucose, dans nos expériences, a été choisie identique des deux côtés de la paroi ; ce qui nous permet d'éliminer les mouvements de l'eau, au moins au départ.

Nous avons étudié le rapport entre le transport actif du glucose à diverses concentrations et les modalités de transfert du sodium, à la fois en dosant le sodium chimique et en étudiant ses échanges par le ^{24}Na , distinguant ainsi le transport de l'échange simple.

- Une première série d'expériences étudie les transports de ^{24}Na et de glucose durant les 15 premières minutes. En utilisant le ^{24}Na , nous déterminons le flux de sodium radioactif vers le liquide séreux par minute et le comparons aux quantités de glucose transportées en même temps dans le même sens.

- D'autres expériences font le bilan des mouvements de glucose et de sodium au bout de 60 minutes. Nous comparons le ^{24}Na

échangé avec le liquide séreux et les quantités de glucose et de sodium absorbées et transportées par la muqueuse, quand les concentrations de glucose augmentent.

La quantité absorbée est définie comme celle qui a disparu du côté muqueux ; la quantité de glucose ou de sodium transportée étant celle qui est apparue dans le liquide séreux.

En effet, les substances absorbées peuvent être métabolisées ou stockées ou transportées par l'intestin.

En comparant les résultats obtenus dans une atmosphère à 95 % d'O₂, à ceux trouvés dans des expériences à l'air (20 % d'O₂) ou en présence de DNP, nous cherchons à faire la part des phénomènes passifs et actifs.

Enfin, nos résultats sont interprétés à la lumière des théories de l'absorption intestinale, notamment en examinant quels sont les mécanismes qui interviennent quand les concentrations de glucose proposées à l'intestin augmentent.

Nous avons pu établir ainsi les faits suivants :

1°) Le flux de Na vers le liquide séreux, pendant les 15 premières minutes, est arrêté en anaérobiose, parallèlement à l'arrêt du transport actif de glucose.

2°) Le transport actif maximum du glucose est réalisé pour une concentration initiale de glucose de 10 mM ‰ et de 140 mEq ‰ de Na.

3°) Une concentration élevée de glucose (50 mMolaire) augmente l'absorption active de glucose et stimule les échanges de Na radioactif, tandis que le transport de glucose est ralenti.

4°) Par des expériences à l'air, nous mettons en évidence une absorption passive de glucose, qui augmente avec la concentration.

L'ensemble de nos observations montre :

- que, in vivo, comme in vitro, le transport actif du Na est lié à celui du glucose ;
- que les phénomènes de diffusion d'eau ne paraissent que secondaires au transport actif du Na in vivo ;
- que l'association de ces deux transports actifs, suivie d'une absorption de chlore, aboutit à créer une hypoosmolarité lors de l'absorption du glucose et donc une absorption passive d'eau, comme dans le tubule rénal.

*

*

*

- Chapitre I -

DONNEES ACTUELLES sur l'ABSORPTION INTESTINALE
du GLUCOSE et du SODIUM

I. - MECANISMES d'ABSORPTION du GLUCOSE.

Le glucose peut franchir la paroi intestinale par diffusion simple, diffusion facilitée et transport actif.

a) Diffusion simple -

C'est le premier mécanisme mis en évidence. Les sucres sont d'autant plus absorbés qu'ils sont à une concentration plus forte. une relation linéaire lie l'absorption à la concentration du glucose, chez le rat in vivo, VERZAR (6).

L'absorption passive est définie par les mouvements des molécules de soluté suivant un gradient de concentration. Le mouvement du solvant peut également entraîner les molécules à travers les pores de la membrane par la force exercée sur le soluté. Ces phénomènes, purement physiques, ne s'accompagnent pas de dépense d'énergie, WILSON (7).

b) Diffusion facilitée -

Observant que la vitesse de diffusion du glucose était plus grande que ne le comportait sa solubilité dans les membranes, on a émis l'hypothèse d'une diffusion facilitée. Cette hypothèse n'a guère reçu de confirmation que pour le glycol, STEIN (8).

La présence d'un mécanisme transporteur intervient ici pour former un complexe avec la molécule au niveau de la membrane. Celui-ci se dissocie ensuite en libérant le transporteur qui, à nouveau, se combine avec une autre molécule.

La cinétique de la pénétration suit apparemment la loi de MICHAELIS-MENTEN. Le transporteur facilite le passage du soluté

à travers la membrane. Quand les concentrations entre le milieu et la membrane sont égales, on atteint une position d'équilibre et l'on ne peut obtenir un transport contre un gradient de concentration.

c) Transport actif -

En 1924, HEWITT (9) a noté que le glucose était absorbé plus rapidement que le galactose et celui-ci plus rapidement que le fructose. Il a conclu que ce phénomène ne pouvait pas s'expliquer par une simple diffusion. En 1925, CORI (10), sur le rat in vivo, administrant des solutions concentrées de glucose (jusqu'à 80 %) et d'autres sucres, trouve que le glucose était absorbé plus rapidement que le fructose et conclut que l'absorption des hexoses se faisait par un mécanisme spécial. Ces résultats ont été confirmés par BURGET et coll. (1932) (11), BARANY (12) et SPENCER (1939) et (1942) (13) ont montré, sur des anses isolées de lapins anesthésiés, que l'absorption de glucose continuait même lorsque sa concentration dans l'intestin était inférieure à celle du sang. Cette constatation a été confirmée par ATKINSON et coll. (14), CAMPBELL et DAVSON (15).

FISHER et FARSON (16) ont montré in vitro le passage du glucose du côté muqueux vers le côté séreux contre un gradient de concentration.

Le transport actif se définit ainsi par le processus du mouvement d'une substance à travers la membrane cellulaire contre un gradient de concentration. Il lui faut une énergie fournie par le métabolisme cellulaire et il doit y avoir une relation directe entre l'énergie fournie par le métabolisme cellulaire et le travail de transport accompli. Le rapport de l'énergie métabolique avec le transport est difficile à montrer.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le transport actif.

A) Phosphorylation.

Cette hypothèse, suggérée pour la première fois par LUNDGAARD

sur le rein en 1933 (17), puis reprise par VERZAR sur l'intestin (6) et plus récemment par PONZ et LIARALDE, 1952) (18), suppose une phosphorylation et déphosphorylation de la molécule de glucose absorbée activement. En effet :

- 1) Les inhibiteurs des processus métaboliques inhibent l'absorption du glucose ;
- 2) la muqueuse intestinale est très riche en phosphatases alcalines ;
- 3) il y a accumulation d'esters hexoses phosphates dans l'épithélium intestinal pendant l'absorption du glucose.

Mais :

a) Les inhibiteurs des processus métaboliques ne sont pas spécifiques des réactions de phosphorylation et, de plus, la quantité de phlorizine nécessaire à inhiber l'absorption du glucose est inférieure à celle qui peut inhiber la phosphorylation, PARSON, SMYTH et TAYLOR, 1958 (19) ;

b) les phosphatases sont réparties tout le long de l'intestin grêle, tandis que l'absorption active du glucose ne l'est pas, ROTHSTEIN, MEIER et SCHARFF, 1953 (20). De plus, leur inhibition n'entraîne pas une diminution de la quantité de glucose absorbée, PORTMANN et ROGGO, 1963 (21) ;

c) le glucose marqué passe sans modification de structure la barrière intestinale, LANDAU et WILSON, 1959 (22).

La phosphorylation, si elle joue certainement un rôle dans le mécanisme de transport actif du glucose, ne peut expliquer la totalité du mécanisme.

B) Transporteur mobile.

Il existerait dans la membrane intestinale un transporteur auquel le glucose se combinerait.

Pour WIDDAS, 1952 (23), le glucose s'accumulerait au pôle basal de la cellule, par des phénomènes énergétiques et grâce au

transporteur. Puis la liaison entre glucose et transporteur diminuerait et le transporteur serait à nouveau disponible. Actuellement, ce transporteur hypothétique reste inconnu.

C) "Pompe à sodium".

Pour CRANE, 1960 (24) qui insiste sur les relations étroites entre le transport du glucose et la présence de Na^+ , il se formerait dans la membrane un complexe : transporteur-glucose- Na^+ qui se dissocierait dans la cellule et l'accumulation du glucose utiliserait l'énergie fournie par les mouvements de l'ion Na^+ .

Plus récemment, ASWORTH et LUTBEL (25) apportent la preuve que c'est une ATPase qui est impliquée dans les réactions énergétiques de mouvements du Na ; pour SKOU, il se formerait un complexe ATP-ATPase-Ion Na^+ .

En pratique, chacun de ces trois mécanismes d'absorption du glucose : passif, facilité et actif, ne s'exclut pas forcément. Ils peuvent coexister, soit successivement suivant les conditions du milieu, soit simultanément. Ainsi, BILHER et CRANE (26) ont suggéré que le transport du glucose dans l'intestin se faisait en deux étapes : une première étape, non-énergétique, de pénétration dans la cellule dépendrait du sodium ; une deuxième étape d'accumulation au pôle basal de la cellule contre un gradient de concentration nécessiterait des processus métaboliques.

C'est cette hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable et nous l'utiliserons dans la discussion.

II. - ROLE du Na^+ dans l'ABSORPTION du GLUCOSE.

Depuis 1900, différents auteurs ont démontré que la présence de ClNa dans une solution de glucose favorisait son absorption par l'intestin grêle, REID (27), HEWITT (9).

RIKLIS et QUASTEL (28) ont montré la dépendance du transport actif des monosaccharides vis-à-vis du Na^+ .

WILSON et CRANE (29) constatent que cet ion ne peut pas être remplacé par d'autres cations. CRANE, 1962 (26) émet l'hypothèse d'un système transporteur mobile du Na^+ pour le transport du glucose ; il serait localisé dans la bordure en brosse de l'épithélium intestinal.

BOSACKOVA et CRANE, 1965 (3) montrent que l'absorption active du glucose augmente avec la concentration en Na^+ du milieu d'incubation et présente un maximum pour 96 mEq de $\text{Na}/\text{l.}$; la substitution partielle du Na^+ par des ions Li^+ , K^+ , Rd. , CS. , NH_4 , ralentit le transport actif du glucose ; celui-ci ne se produit pas en l'absence d'ion Na^+ dans les préparations in vitro.

III. - L'EAU et l'ABSORPTION du GLUCOSE.

On admet généralement que l'eau est absorbée par diffusion passive, suivant les gradients osmotiques, VERZAR et Mac DUGALL (30), CURRAN et SOLMON (31), in vivo ; CAPRARO et LIPPE (32), RIKLIS, QUASTEL (28) in vitro. Pour ces auteurs, Na^+ et Cl^- sont absorbés activement et l'eau est absorbée passivement. Cependant, pour certains auteurs, il s'agirait d'une absorption active liée à celle du Na^+ et du glucose.

Pour CORI (10) et VERZAR (6) l'absorption du sucre est indépendante des mouvements d'eau. D'autres auteurs, par contre, pensent qu'il peut exister une relation entre les taux d'absorption de l'eau et ceux du glucose et du xylose.

WILSON, 1954 (33), FISHER (34), SMYTH (35) ont montré in vivo sur intestin isolé de rat que l'absence du glucose dans le liquide de perfusion inhibait l'absorption d'eau. HAKIM, LESTER, LIFSON (36) notent sur les préparations de muqueuse de chien, qu'en l'absence de glucose l'absorption d'eau diminue.

Ainsi, bien que les résultats soient contradictoires, les travaux les plus soigneux montrent que l'absorption de l'eau paraît se faire passivement, à la suite de l'absorption active du glucose et de celle du sodium, elle-même conjointe.

IV. - ETUDES sur l'HOMME.

Diverses méthodes sont utilisées chez l'homme pour étudier l'absorption des sucres :

Les tests de surcharge fournissent des résultats plus précis que les bilans d'ingesta et d'excreta, mais ce ne sont encore que des méthodes globales dans lesquelles l'utilisation par l'organisme lui-même intervient.

L'étude des contenus intestinaux à différents niveaux apporte une connaissance plus précise de l'absorption ; les liquides peuvent être recueillis par tubage ou dans des fistules.

a) Tests de surcharge par divers glucides -

Dans diverses épreuves de surcharge on dose dans le sang ou les urines le sucre donné par voie buccale.

1°) Hyperglycémie provoquée.

L'épreuve de tolérance du glucose ou hyperglycémie par voie orale peut être utilisée : le malade ingère une quantité variant selon son âge et son poids, en général 50 g de glucose et on dose dans le sang au bout de 1/2 heure, 1 heure, 2 heures et 3 heures.

Une courbe aplatie montre un défaut d'absorption du glucose, mais peut se voir aussi quand l'utilisation est anormalement élevée, par exemple lors des dénutritions. On peut évidemment compléter par une épreuve intra-veineuse pour faire la part du glucose métabolisé, mais cela complique le test.

2°) Test au D-xylose.

En pratique, on s'adresse surtout au D-xylose, FAUVERT (37), qui, bien qu'il soit absorbé passivement et lentement par l'intestin, est un bon test d'absorption car son utilisation hépatique et tissulaire est réduite. Etant peu réabsorbé par le tubule rénal, il est fortement éliminé dans les urines où l'on peut le doser, en même temps que dans le sang. Une xylosurie abaissée s'observe dans les malabsorptions intestinales, mais peut aussi se

voir quand il y a une atteinte rénale. Dans les hépatites où le foie fixe mal le glucose, on aura une xylosurie augmentée comme ce qu'on observe dans l'épreuve de galactosurie provoquée.

3°) FORDTRAN et coll. (38) ont proposé un test au 3-méthyl-d-glucose, qui, comme le xylose, n'est pas métabolisé dans l'organisme ; mais ses résultats sont moins bons pour étudier l'absorption intestinale car il est absorbé dans le duodénum alors que le xylose, absorbé davantage dans le jéjunum, convient mieux à l'exploration du grêle.

Citons encore l'épreuve au saccharose, POLONOVSKI et coll. (38_a) qui peut dépister l'insuffisance en saccharose intestinale.

Le lactose, le maltose, l'amidon ont aussi été proposés, mais ne sont utilisés que rarement pour dépister les insuffisances en lactase, maltase, amylase.

En conclusion, les tests d'absorption des glucides donnent très peu de renseignements. On n'utilise que le D-xylose dont l'absorption se fait passivement et renseigne donc seulement sur la diffusion à travers l'intestin.

b) Méthode de prélèvement par sonde.

C'est une méthode très employée pour prélever un liquide digestif, gastrique, duodéal, intestinal. Après avoir utilisé d'abord des sondes d'un assez gros diamètre (EINHORN), on utilise des tubes plus fins terminés par un ballonnet qui facilite la progression.

Une amélioration importante est celle de MILLER et ABBOTT, 1934 (39), 1936 (40), qui utilisèrent une sonde à deux couloirs opaques aux rayons X d'un diamètre extérieur de 6 mm, terminée à une extrémité par un ballonnet qui, correctement gonflé, stimule le péristaltisme pour progresser le long de l'intestin en trois heures. On peut placer le tube à l'endroit choisi du tractus digestif, aspirer le contenu par une des deux lumières avant et après l'ingestion de substance test.

Les mêmes auteurs ont amélioré leur tube en y aménageant trois tubulures (40).

ABBOTT et KARR, 1940 (41), en utilisant la même technique, ont pu obtenir du liquide intestinal et étudier l'absorption du glucose dans le duodénum.

De nombreuses modifications ont été apportées à la sonde de MILLER-ABBOTT. NICHOLSON et CHORNOCK (42) ont modifié le système avec un tube à trois orifices qui permet d'isoler une portion d'intestin grâce à deux ballonnets gonflables. BLACKENHORN, HIRSH, AHRENSE (43) utilisent un tube fin en polyéthylène de 2,1 mm de diamètre qui peut progresser le long de l'intestin grâce au péristaltisme et qui peut rester dans l'intestin pendant longtemps.

BORGSTROM, DAHLQUIST, LUNDH et SJOVAU (44) en utilisant ces méthodes, étudient sur six sujets normaux l'absorption d'un repas test composé de protides, de lipides, de glucides et d'une substance de référence non-absorbable, le poly-éthylène-glycol (PEG). On peut ainsi calculer la dilution de chaque substance aux différents niveaux.

Ils établissent les courbes d'absorption des glucides, lipides, protides et le lieu de cette absorption. Ils arrivent aux conclusions suivantes :

1) le repas test traverse l'estomac pour passer dans le duodénum par petites quantités pendant une période de plus de quatre heures, avec un maximum à la deuxième heure ;

2) il est dilué de 3 à 5 fois lorsqu'il traverse le duodénum ;

3) l'absorption des glucides commence dans le duodénum ; elle est complète à 100 cm du début du jéjunum ;

4) l'ensemble glucose-lactose est absorbé jusqu'à 100 % ;

5) le pH du contenu intestinal pendant la digestion est environ de 6 dans le duodénum et augmente progressivement, pour atteindre 8 dans les parties distales. Il ne varie pas dans le

duodénum et dans le jéjunum pendant la digestion.

Les auteurs n'étudient pas l'absorption du Na.

c) Méthode des fistules intestinales -

L'analyse du chyme intestinal à différents niveaux chez l'homme porteur de fistules accidentelles, permet d'apprécier l'absorption des divers nutriments.

WELCH et coll., 1939 (45) étudient un malade iléostomisé. SAUTIER, TREMOLIERES, 1963 (46), sur de nombreux malades, précisent les compositions de liquides duodénaux, iléaux et coliques et en déduisent l'absorption à chaque niveau intestinal.

En conclusion, chez l'homme, on ne dispose pas jusqu'ici d'études sur l'absorption conjointe du glucose et du sodium.

*

*

*

- Chapitre II -

EXPERIENCES IN VIVO

VARIATIONS des COMPOSITIONS HYDROELECTROLYTIQUES
du CONTENU INTESTINAL après ABSORPTION de
GLUCOSE, chez l'HOMME PORTEUR de FISTULES ACCIDENTELLES

Le but de ce travail est, d'une part, d'établir un parallèle entre les résultats observés par BORGSTROM avec des tubages et ceux obtenus sur des fistules chroniques, d'autre part, d'étudier les variations hydroélectrolytiques dûes au transit du glucose dans l'intestin.

A) Mode opératoire -

a) Choix des malades.

Nous avons pu étudier 9 malades porteurs de fistules à différents niveaux : duodénum (3), iléon (5) et caecum (1).

Dès que l'état général du malade le permet, quand l'état de nutrition est bon et qu'il n'y a pas de problème infectieux aigu, nous commençons nos expériences.

b) Protocole expérimental.

Les malades étaient continuellement sous irrigation locale de lactate de sodium à pH 5 afin de faciliter la cicatrisation en inhibant l'activité protéolytique du tube digestif, TREMOLIERES (47).

Nous commençons donc par arrêter cette irrigation une heure avant le recueil du liquide. Le malade est à jeun depuis 12 heures sans restriction d'eau. Le liquide digestif pur est alors recueilli pendant 1 ou 2 heures dans un flacon.

A 8 heures, le malade ingère 25 g de D-glucose pur dans

100 ml de thé léger.

Le liquide est alors recueilli pendant une nouvelle période de 2 heures.

A 10 heures, nous donnons en général une soupe de jambon qui a une composition surtout protidique comme nous le verrons plus loin.

Les liquides de fistules sont recueillis au moins jusqu'à 16 heures, en général par fractions de 2 heures, en changeant de flacon chaque fois que l'on donne un nouveau repas.

En effet, ces malades doivent être nourris au maximum et prennent tout le long de la journée des repas fréquents et variés dont nous verrons la composition plus loin.

c) Méthode de recueil.

Nous utilisons une série de flacons gradués ; leur bouchon porte 2 tubulures suivant le schéma ci-joint. Une tubulure est adaptée au tube de polyéthylène plongeant dans l'intestin, l'autre est reliée à l'aspiration.

(Schéma)

Le liquide est recueilli directement dans un flacon propre qui est changé à chaque recueil.

d) Composition des repas fractionnés.

1.- Test de glucose :

25 g de D-glucose Merck dans 100 ml de thé

2.- Soupe de jambon :

jambon 25 à 30 g

bouillon de légumes 100 g (+ 9 g de glucides sous
forme d'amidon)

3.- Mélange-type :

Poudre de lait écrémé 10 g

Hyperprotidine 25 g

D-glucose 9 g

Eau, q.s.p. 500 ml (1 cal/ml)

4.- Tisane :

D-glucose 17 g

Eau 100 ml

5.- Repas solide : il se compose de viande (50 g) ou d'un oeuf, riz (50 g), fromage (50 g), compote de pommes.

6.- Petit déjeuner :

2 biscottes beurrées

200 ml de café au lait, sucré.

B) Méthodes de dosage -

Nous avons dosé dans les liquides de fistules : le glucose, le sodium, le potassium, l'azote, le chlore et les activités protéolytiques. Nous avons mesuré le débit de liquide et le pH.

a) Le glucose est dosé selon la méthode enzymatique de HUGGETT et NIXON (1957) (48) : l'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par la glucose-oxydase.



Le peroxyde d'hydrogène formé parallèlement est décomposé sous l'action de la peroxydase et l'oxygène libéré oxyde le chlorhydrate d'O-dianisidine pour former un complexe jaune-brun. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la teneur en glucose et se prête à une mesure spectrophotométrique à 436 mμ.

On précipite auparavant les protéines dans l'échantillon à doser par l'acide perchlorique à 33 M/l et on dilue le surnageant dans les limites d'une gamme pré-établie.

Pour chaque série de dosages, on fait un témoin réactif et un tube étalon glucose.

b) L'azote total et l'azote soluble sont dosés par la méthode de KJELDAHL (49) en minéralisant respectivement le liquide de fistule et le surnageant du liquide traité, à parties égales, par l'acide trichloracétique à 20 %.

c) Le sodium et le potassium sont mesurés par photométrie de flamme dans le filtrat trichloracétique servant au dosage de l'azote soluble (Appareil Electro-synthèse).

d) Le chlore est dosé par la méthode de LAUDAT, modifiée par M. LEVY (50). L'échantillon est traité par un excès de solution titrée de nitrate d'argent (N/50) et par l'acide nitrique qui décompose les matières organiques, tandis que l'argent bloque intégralement le chlore et l'empêche de se dégager à l'état gazeux sous l'influence des réactifs oxydants. On titre l'excès de nitrate d'argent par le thiocyanate de potassium en présence d'alun de fer.

e) Les activités protéolytiques sont dosées sur film de gélatine par la méthode de LAPORTE (51). Le liquide à doser est dilué de demi en demi avec une solution tampon phosphate de pH 7. Des fragments de film, étalonnés au préalable, sont plongés dans chaque dilution et laissés en contact 15 minutes à 30°C ; l'on apprécie la dernière dilution donnant une digestion totale de la gélatine.

Nous dosons ainsi : l'activité protéolytique spontanée. Puis, en ajoutant un inhibiteur spécifique de la trypsine et de la chymotrypsine extrait du soja ou des céréales, le pourcentage de trypsine est déterminé.

Enfin, en faisant agir l'entérokinase, nous transformons le trypsinogène et le chymotrypsinogène en enzymes actifs et les dosons ainsi.

C) Résultats -

Nos résultats mettent probablement en jeu l'état de nutrition du malade, le temps depuis lequel il est porteur de fistule, son niveau alimentaire habituel. Aussi avons-nous jugé utile de présenter d'abord analytiquement chaque cas. Ceci d'autant plus que les fistules, chez l'homme, sont exceptionnelles.

Puis, nous dégagerons les phénomènes généraux liant la présence et l'absorption de glucose à la composition hydroélectrolytique.

I. - Résultats analytiques.

Nous présenterons d'abord un résumé de l'observation clinique de chaque malade avant de voir les résultats des dosages qui figurent dans les tableaux 1 à 12 :

a) Fistules duodénales (1, 2, 3)

Cas 1 : CRU. ..., 54 ans, H. (tableaux 1 et 2) (Courbe 1)

Fistule sur D₂ après gastrectomie des 2/3 type Péan, puis gastroentérostomie pour ulcère du bulbe.

Alimentation les jours de prélèvement :

6.1.66 : 2.380 calories, 129 g de protéines

11.1.66 : 2.550 calories, 142 g de protéines.

Etat général satisfaisant.

Cas 2 : GOU. ..., 42 ans, H. (Tableau 3) (3.130 cal., 130 g prot.

Fistule duodénale après gastrectomie type Péan, puis gastroentérostomie pour ulcère du bulbe.

Etat général très moyen.

Cas 3 : MON. ..., 12 ans, H; (Tableau 4) (Courbe 2)

Fistule duodénojéjunale, datant de 4 mois, après un accident de la route.

Etat général moyen.

Alimentation le jour du prélèvement : 2.480 calories et 93 g de protéines.

b) Fistules iléales (4 à 8)

Cas 4 : CHA., 64 ans, H. (Tableaux 5,6,7,8) (Courbes 3,4)

Fistule de la partie haute de l'iléon. Eviscération et fistulisation après une intervention pour cancer infecté du sigmoïde deux mois auparavant.

Etat général assez bon, apyrétique depuis 15 jours avant les prélèvements. Il garde un transit au-dessous de la fistule qui n'est donc pas terminale. (2.900 cal.)
(132 g prot)

Cas 5 : LEL., 38 ans, F. (Tableau 9)

Fistule iléale basse depuis deux mois après intervention pour occlusion sur brides péritonéales (post-hystérectomie).

Etat général bon, apyrétique.

Alimentation le jour du prélèvement : 2.000 calories et 103 g de protéines.

Cas 6 : TAI., 60 ans, H. (Tableau 10)

Fistule iléale basse datant de 10 mois, après intervention pour une sigmoïdite perforée.

Bon état général.

Cas 7 : Fistule iléale basse durant depuis deux mois, après intervention pour occlusion par diverticulite de Meckel.

Mauvais état général, apyrétique.

Alimentation le jour du prélèvement : 2.300 calories et 98 g de protéines.

Cas 8 : DEB., 9 ans, H.

Fistule iléale avec anus iliaque gauche, suite d'une appendicectomie suivie d'occlusions et de fistule.

Mauvais état général, apyrétique.

c) Fistule caecale.

Cas 9 : THOM., 68 ans, F. (Tableau 12)

Fistule caecale, après intervention huit mois avant pour cancer du côlon, malade présentant une cirrhose méta-ictérique. Mauvais état général.

Alimentation le jour du prélèvement : 2.160 calories et 85 g de protéines.

Les trois fistules duodénales étudiées présentent des différences certaines, notamment pour le débit qui peut être faible (cas 1) ou élevé (cas 2) ou très variable dans la journée (cas 3). Le pH, en général alcalin, varie aussi suivant les malades.

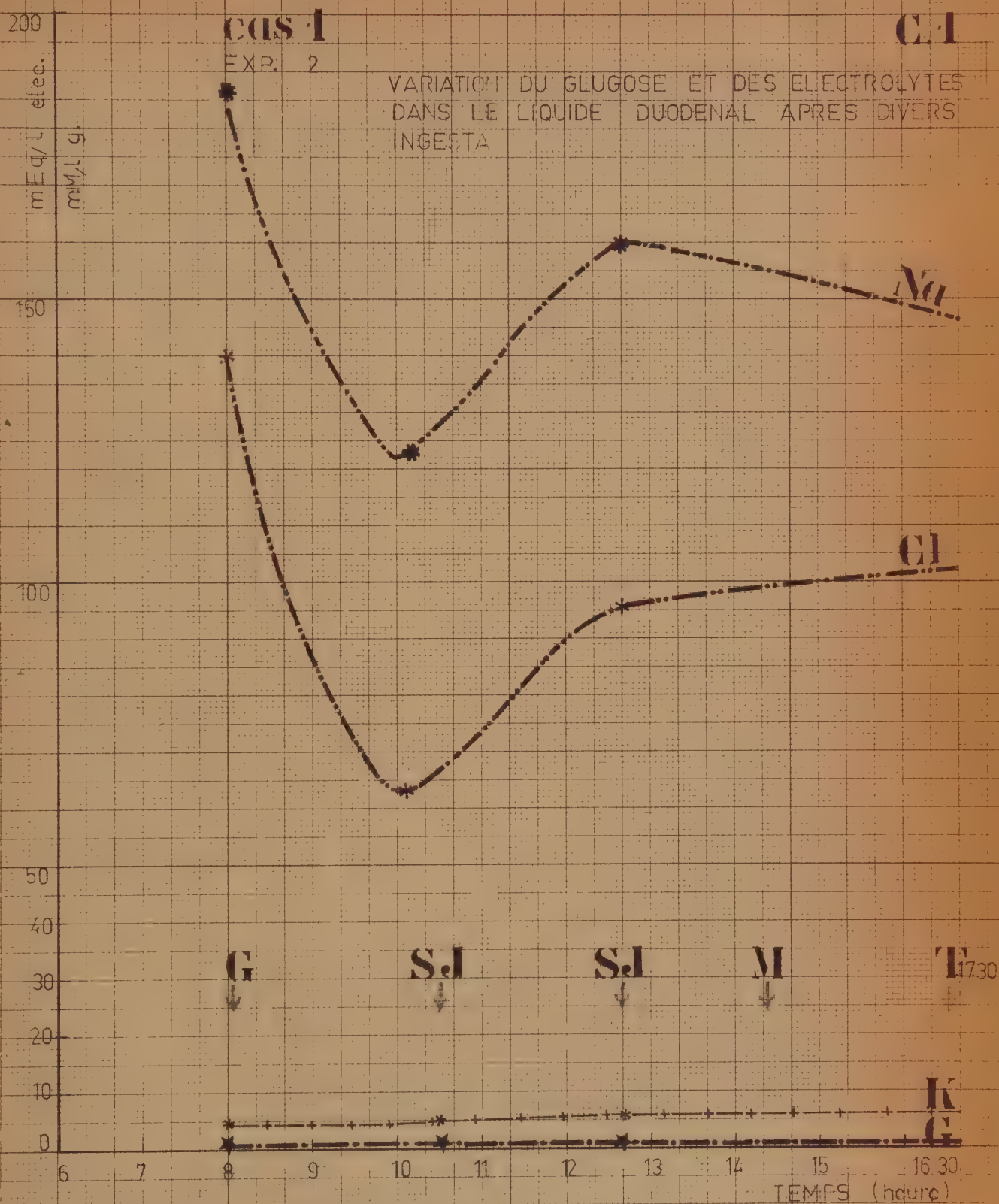
Dans trois expériences sur 4, on observe, après la surcharge en glucose, une diminution du Na et du chlore, que la concentration en glucose soit élevée ou non.

L'état du malade influe sur les résultats, ainsi CRU. ... en voie de guérison absorbe bien le glucose et le débit de la fistule est faible (courbe 1). Au contraire, GOU. ... et MON. ... l'absorbent moins bien et ont un débit de fistule plus élevé (courbe 2).

Les fistules iléales (tableaux V à XI) ont aussi des débits très variables suivant les malades et l'heure de prélèvement. Ainsi le cas 8, un enfant en voie de guérison, qui ne figure pas dans nos tableaux, avait un débit insignifiant de 0,35 ml par heure. Le pH est en général neutre ou légèrement acide.

Au niveau de l'iléon, on observe aussi cette diminution du sodium et du chlore lors du transit du glucose. Le phénomène est très marqué pour les cas 4 et 7 dont les résultats figurent sur les courbes 3, 4 et 5. Dans les deux dernières courbes, à la concentration maximum de glucose correspondent les concentrations maxima de sodium et de chlore. Au contraire, dans la courbe 3, le minimum du sodium est retardé par rapport au maximum du glucose qui a lieu à 11 h. Mais l'absorption maximum de glucose peut en effet se produire plus tard quand sa concentration dans le chyme a diminué.

La seule fistule caecale que nous ayons étudiée (tableau XII, courbe 6) présente une concentration maximum de glucose très retardée, vers 16 h. et l'on observe encore ici les diminutions du chlore et du sodium.

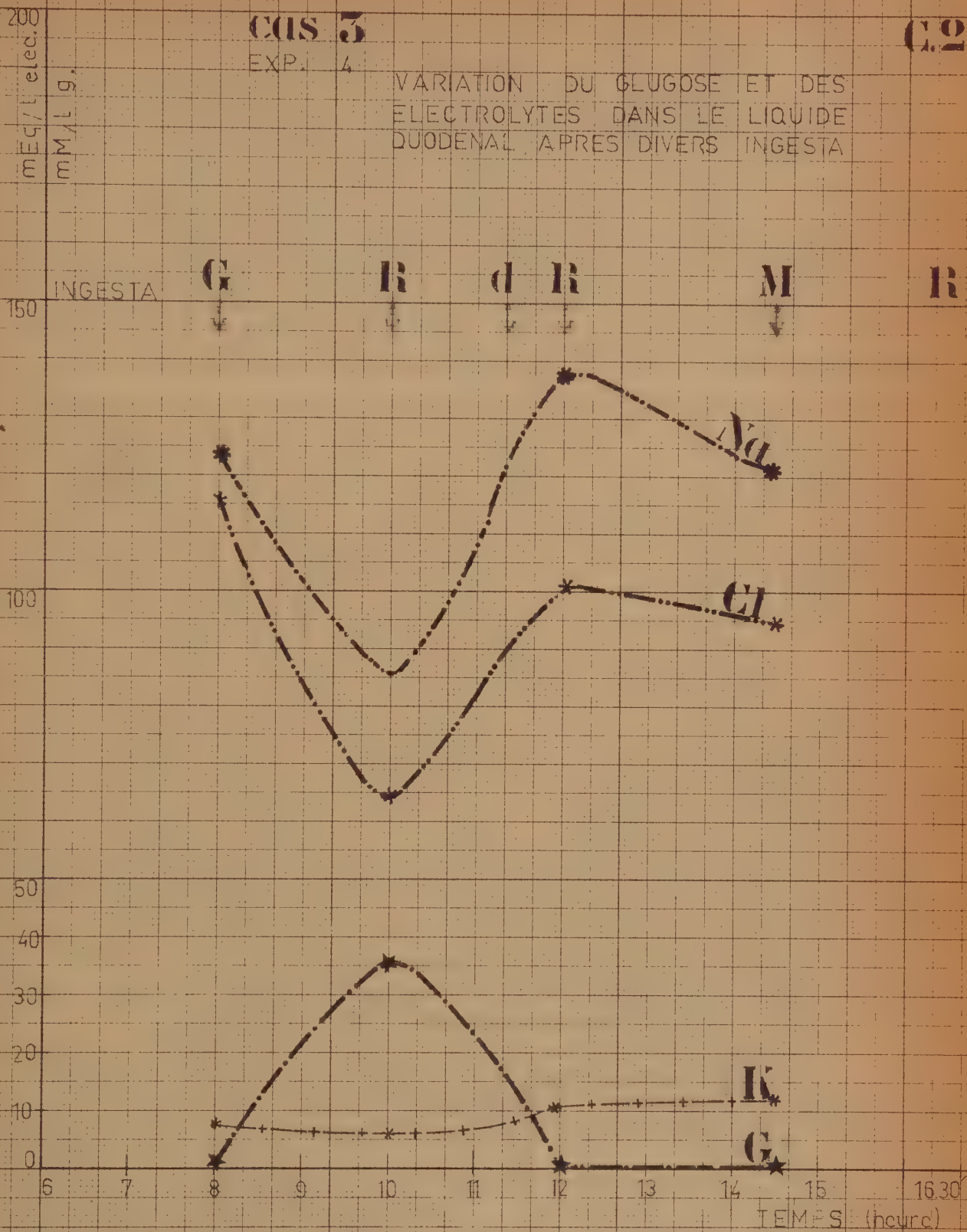


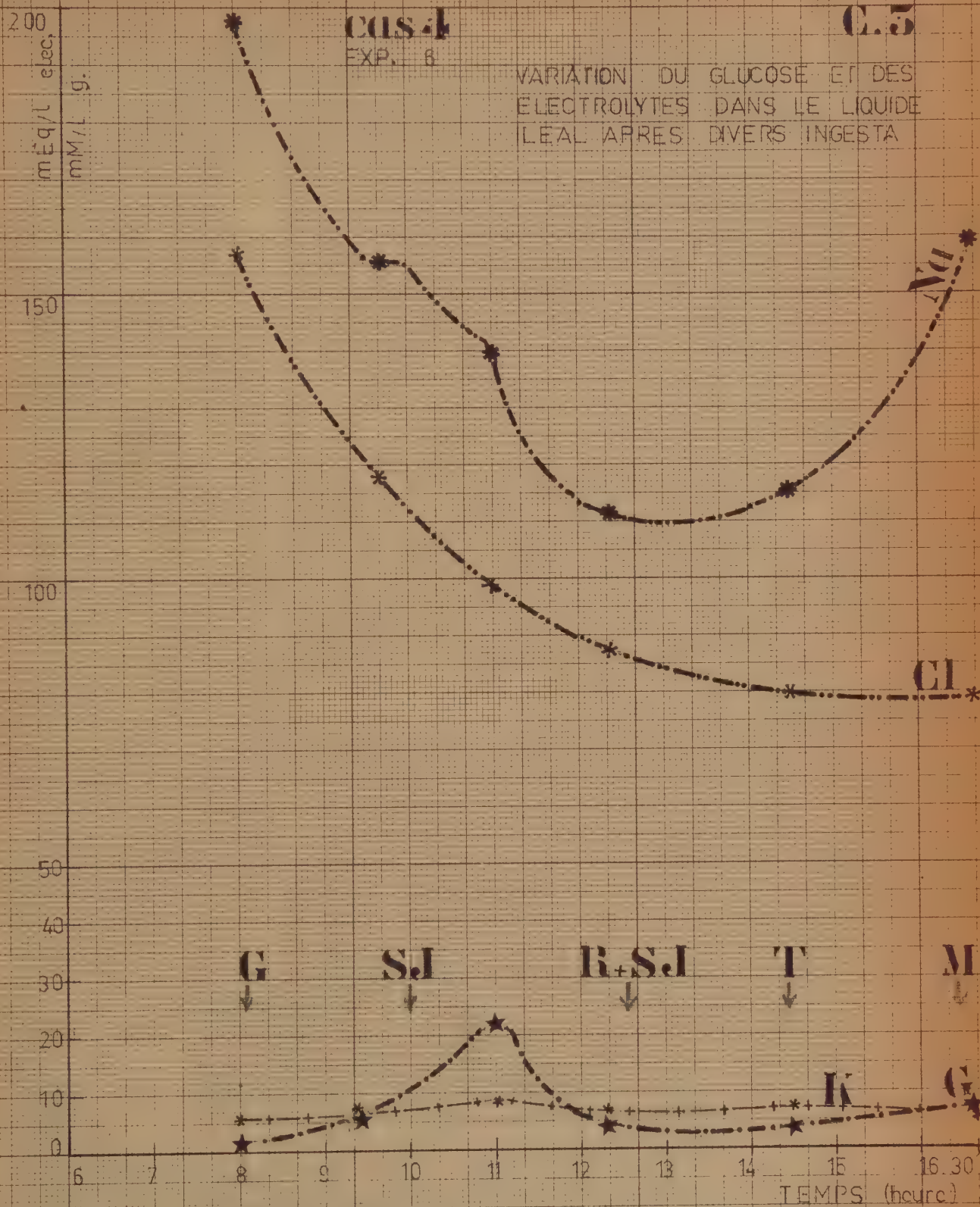
COS 3

EXP. 4

C.2

VARIATION DU GLUCOSE ET DES
ELECTROLYTES DANS LE LIQUIDE
DUODENAL APRES DIVERS INGESTA

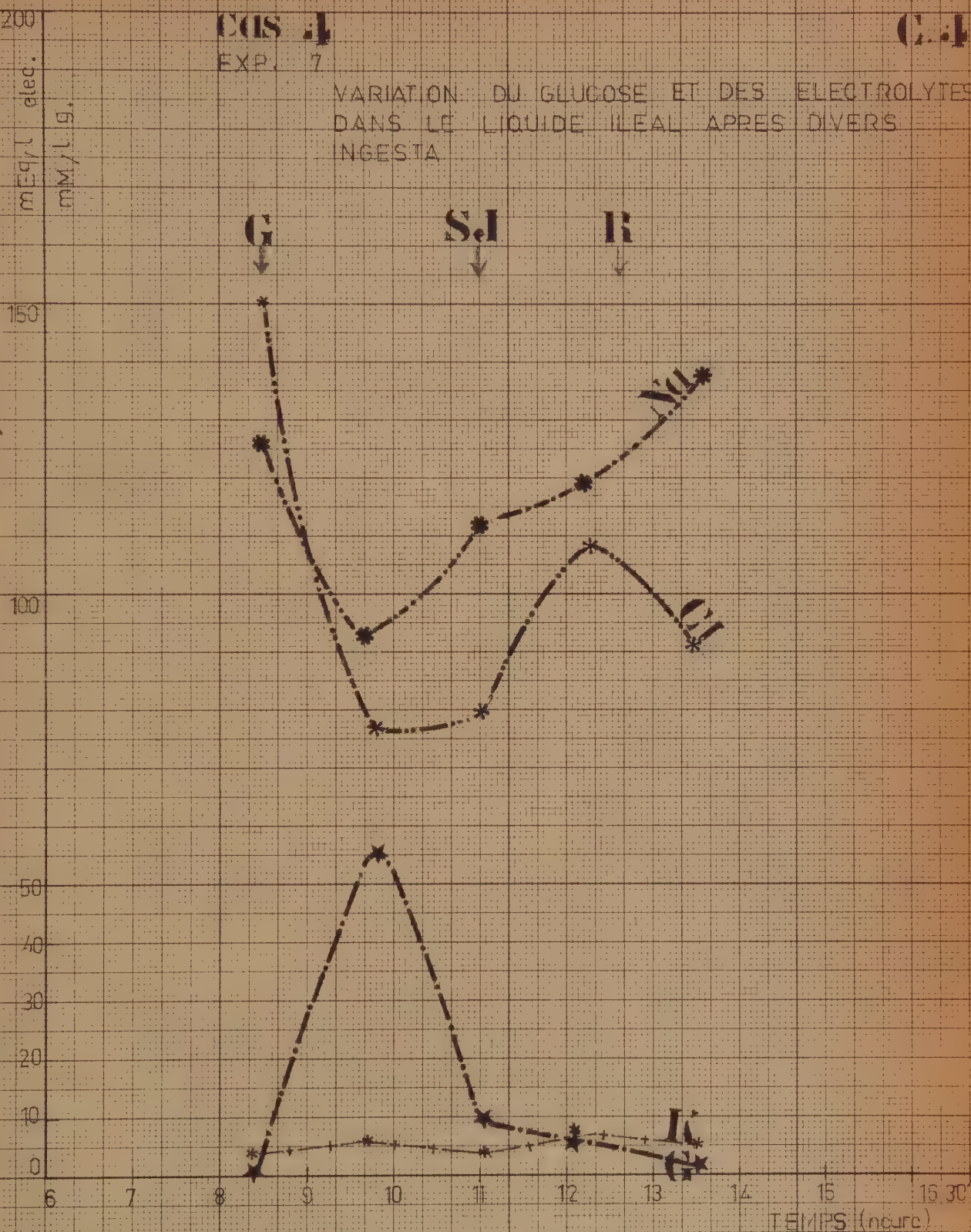




CCS 4
EXP. 7

C.4

VARIATION DU GLUCOSE ET DES ELECTROLYTES
DANS LE LIQUIDE ILEAL APRES DIVERS
INGESTA



200

CIS 7

C.3

EXP 11

VARIATION DU GLUCOSE ET DES
ELECTROLYTES DANS LE LIQUIDE
ILEAL APRES DIVERS INGESTA

mEq/l

150

G

S1

S1

M

T

100

50

40

30

20

10

0

6

7

8

9

10

11

12

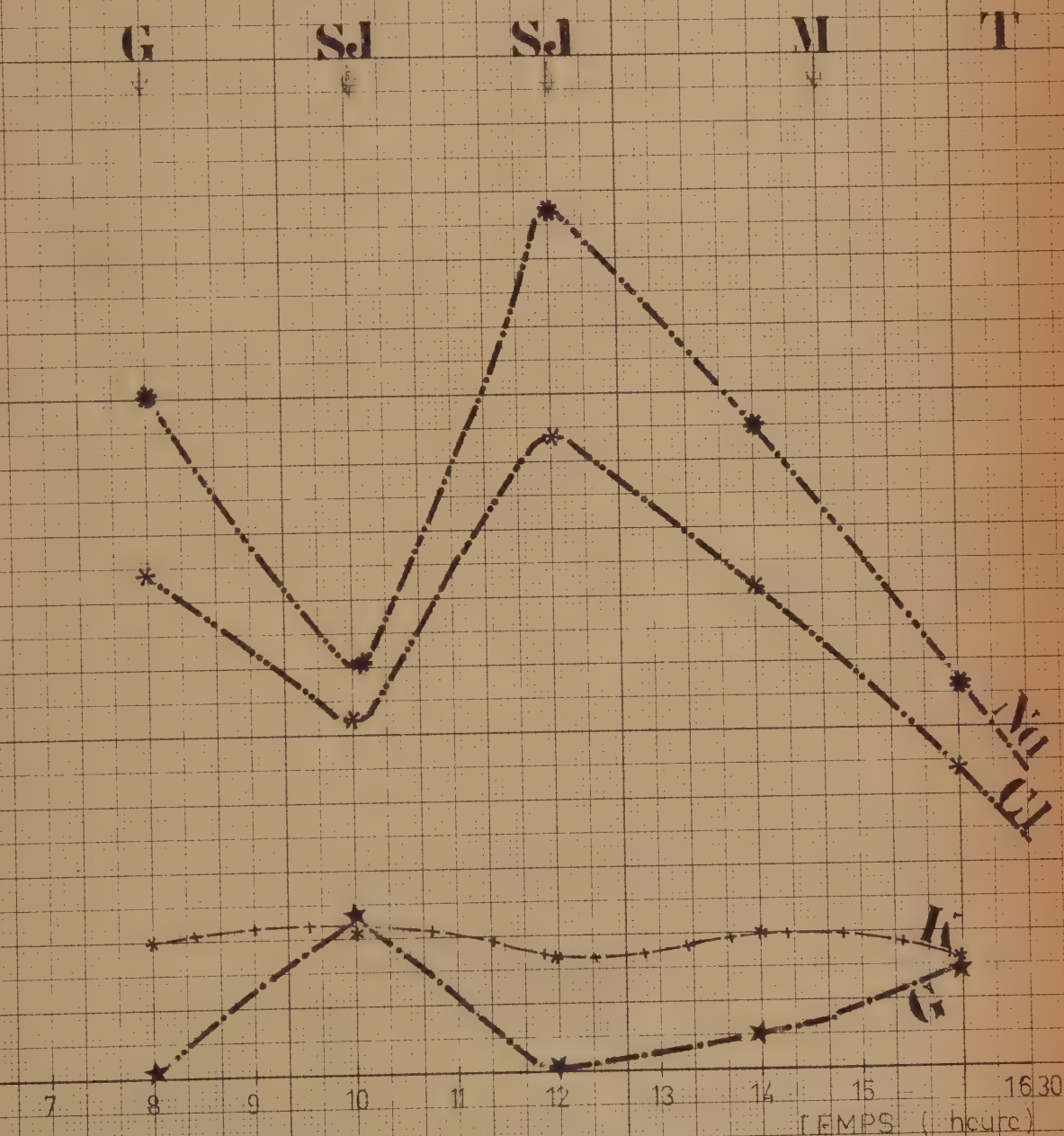
13

14

15

1630

[EMPS (heure)]



200

cas 9

C.6

EXP. 12

VARIATION DU GLUCOSE ET DES
ELECTROLYTES DANS LE LIQUIDE
CAECALE APRES DIVERS INGESTA

mEq/l

150

100

50

40

30

20

10

0

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16 30'

TEMPS (heure)

d

R

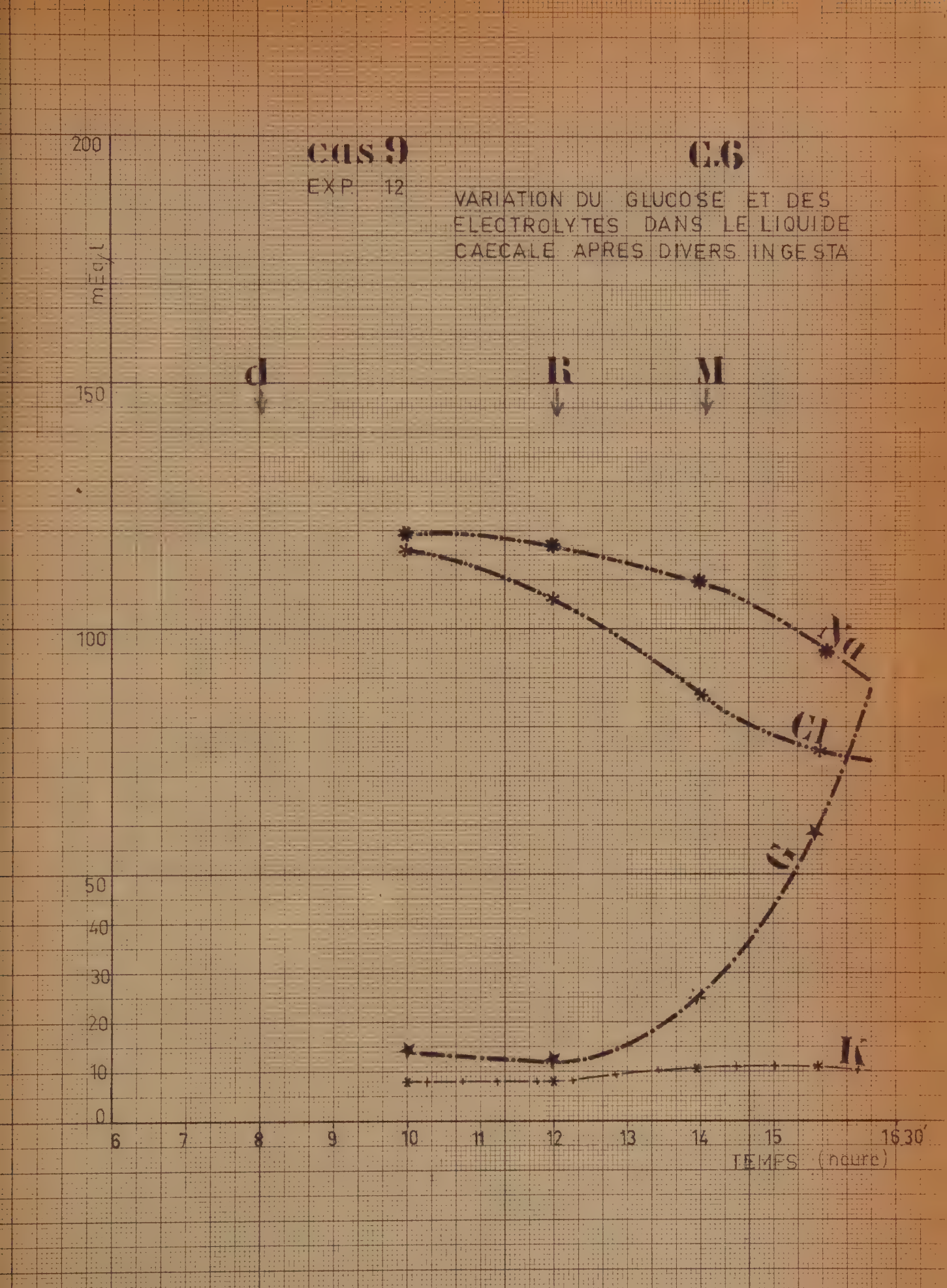
M

Na

Cl

G

K



II. - RESULTATS GENERAUX.

1°) Composition des liquides intestinaux à jeun.

Les tableaux XIII et XIV présentent les compositions moyennes des liquides duodénaux et iléaux.

(Tableau XIII)

Nos résultats sont proches des dosages effectués précédemment, TREMOLIERES (47), SAUTIER (46).

CRU. ... a un sodium élevé avec un pH nettement alcalin, témoignant d'une sécrétion bicarbonatée, sans qu'il ait pour autant une activité protéolytique importante ; sa sécrétion pancréatique à jeun est riche en bicarbonate de sodium, comme après injection de sécrétine. Au contraire, chez MON. ..., l'activité protéolytique est relativement importante et son pH est acide.

(Tableau XIV)

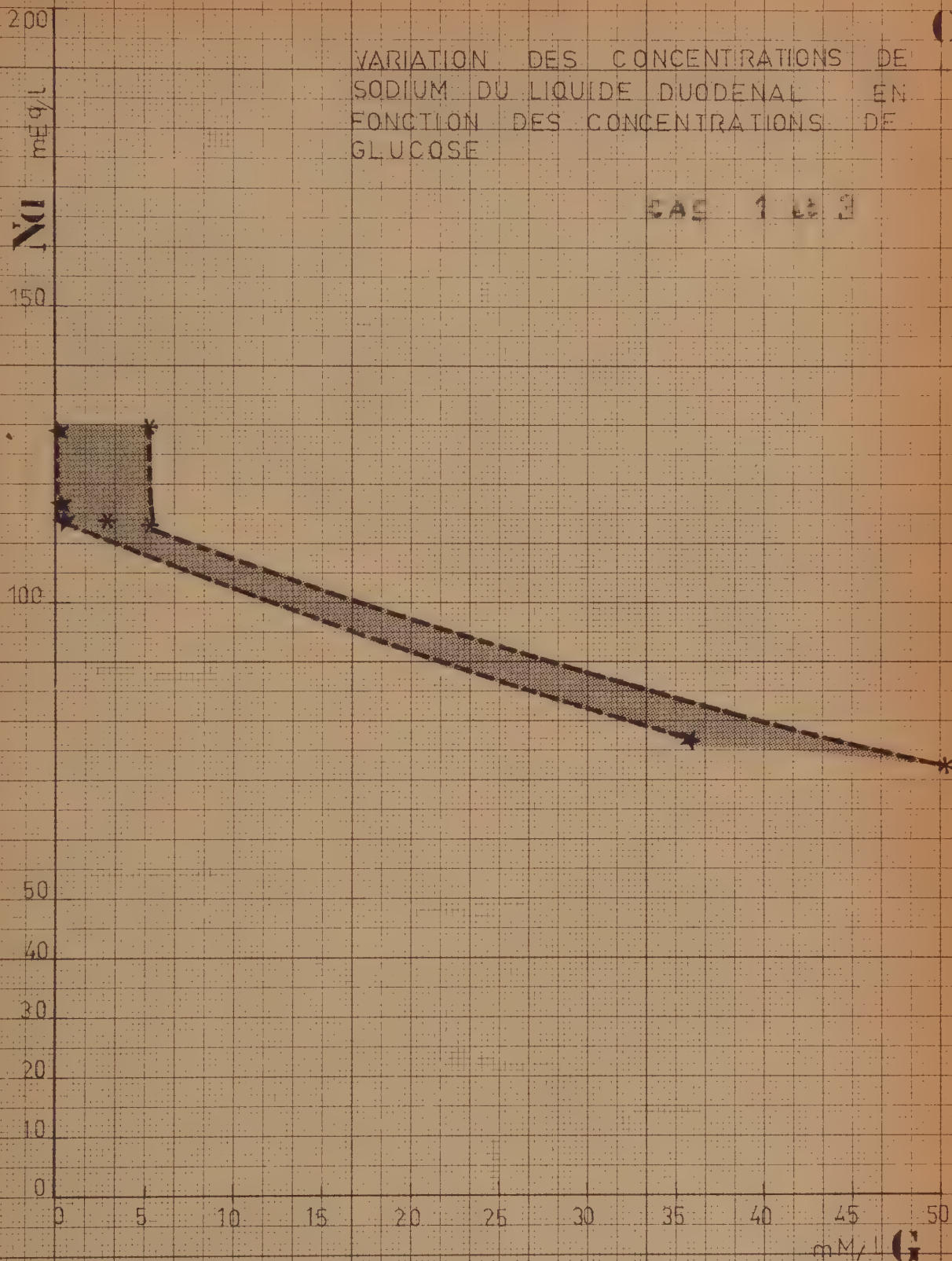
Le tableau XIV montre que le liquide iléal, le matin à jeun, ne comporte pas de glucose, mais est relativement riche en protéines. Ces protéines sont digérées pour le 1/5ème environ. Ce liquide a la composition moyenne du plasma en électrolytes, mais les variations sont beaucoup plus grandes. La teneur en Cl est plus élevée.

Dans deux cas, il y a manifestement une hyperosmolarité, la somme $\text{Cl}^- + \text{Na}^+ + \text{K}^+$ faisant, à elle seule, 360 mOsm. Cette hyperosmolarité, que nous aurons l'occasion de revoir, pose des problèmes physiologiques que nous discuterons.

07

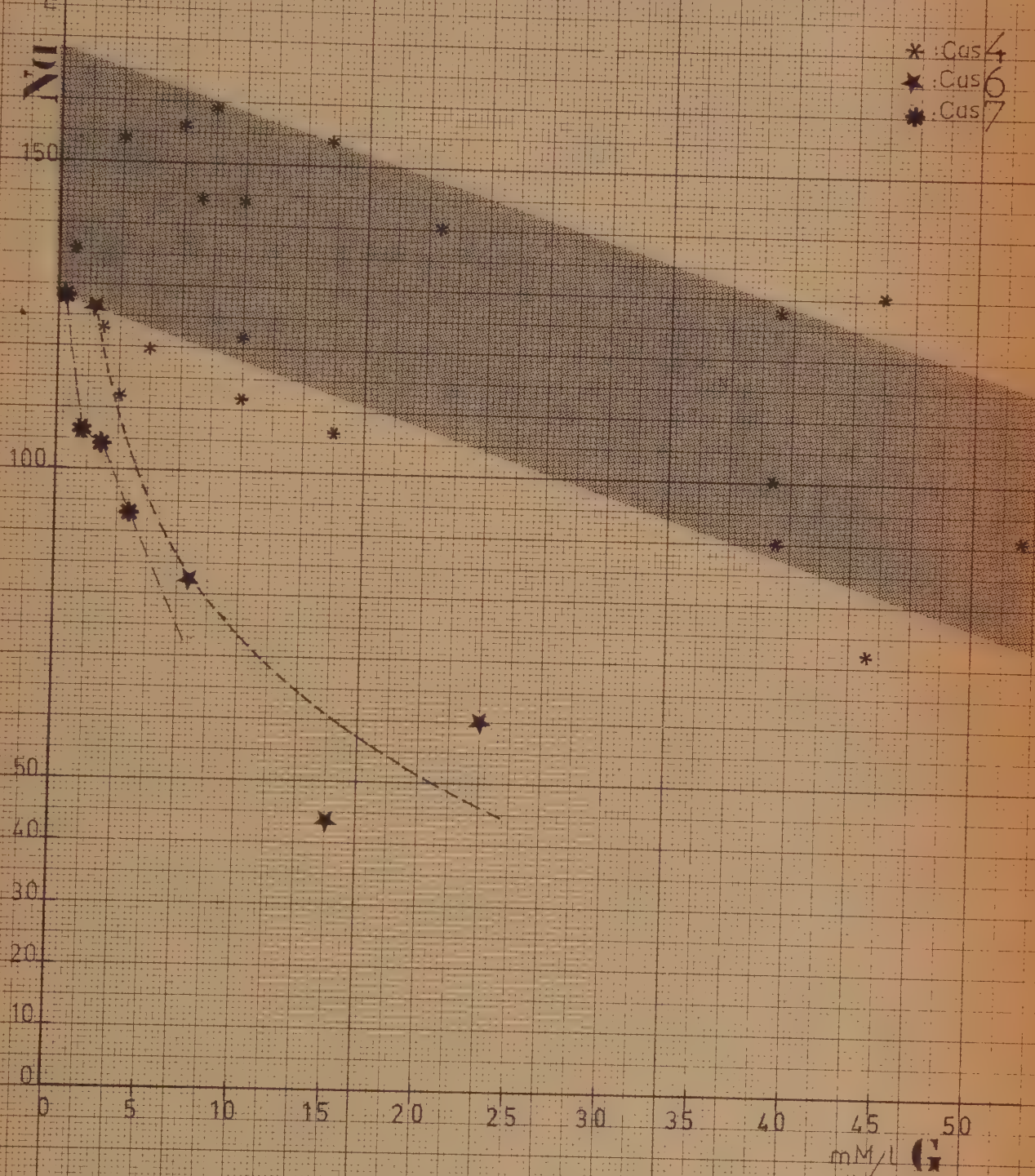
VARIATION DES CONCENTRATIONS DE SODIUM DU LIQUIDE DUODENAL EN FONCTION DES CONCENTRATIONS DE GLUCOSE

CAS 143



C.S

VARIATION DES CONCENTRATIONS DE SODIUM DU LIQUIDE ILEAL EN FONCTION DES CONCENTRATIONS DE GLUCOSE



2°) Effets du transit de glucose dans le chyme.

a) Glucose.

Quand nous donnons au malade une solution 1400 mMolaire de glucose, nous retrouvons dans le chyme une concentration 1 à 55 mMolaire. Même si l'on tient compte d'une dilution hydrique, le glucose est largement absorbé et ceci dès le duodénum, comme l'a montré BORGSTROM. L'état général du malade influe sur cette absorption comme le montre le cas 1, comparé aux cas 2 et 3 dont l'état de nutrition est moins bon.

b) Sodium.

Les tableaux XV, XVI et XVI bis présentent côte à côte la teneur en glucose et le taux de Na.

(Tableaux XV, XVI et XVI bis)

Il existe une relation entre les concentrations de glucose et celles de Na^+ . Plus la teneur en glucose est élevée, plus celle du Na^+ est basse (courbes 7 et 8).

La courbe 7 montre pour les fistules duodénales (cas 1 et 3) une diminution de sodium, 2 h. après l'ingestion du glucose, de 40 mEq % pour une augmentation de la concentration de glucose de 50 mM %.

La courbe 8 montre pour le cas 4 (fistule iléale haute) une diminution de 75 mEq % de sodium pour une augmentation de 50 mM de glucose.

Pour les cas 6 et 7 dont les fistules sont à un niveau très bas, il y a 55 mEq de sodium pour 10 mM de glucose, soit 275 mEq de sodium pour 50 mM de glucose.

L'élévation de la concentration de glucose dans le chyme est compensée par une chute de celle du sodium. Au niveau du duodénum, à 1 mOsm de glucose correspond 1 mEq de sodium.

Il y a donc un maintien approximatif de l'osmolarité.

Au niveau de l'iléon, la diminution du sodium est plus importante et augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne du duodénum.

Tout se passe comme si deux phénomènes intervenaient :

- α) dans le duodénum, l'absorption active de glucose commençant à ce niveau déclencherait une absorption active du Na^+ , dans la ligne des travaux de CRANE ;
- β) puis, au niveau de l'iléon, l'absorption de glucose liée au sodium continuerait de la même manière. L'augmentation d'absorption de sodium, à ce niveau, s'expliquerait par d'autres mécanismes non liés au glucose.

c) Le chlore suit stéchiométriquement le sodium. Ceci correspond bien aux données classiques qui admettent que le chlore suit passivement le sodium.

d) Le potassium ne varie pas notablement après l'ingestion de glucose. Sa concentration caractérise surtout l'état général du malade. Ainsi, les cas 6 et 7 ont une concentration de 15 à 20 mEq ‰ (Tableau XVI bis).

3°) Variations des activités protéolytiques (Tab. XVII)

Tableau XVII

ACTIVITES PROTEOLYTIQUES SPONTANEEES des
LIQUIDES INTESTINAUX (Un.int./ml)

	A jeun	Après ingestion de glucose	Après ingestion de protides
<u>LIQUIDE DUODENAL</u>			
Cas 1	168	168	-
Cas 1	168	336	670
Cas 3	670	670	1.340
<u>LIQUIDE ILEAL</u>			
Cas 4	-	1.340	2.680 - 5.360
Cas 4	42	336 - 670	670 - 1.340
Cas 4	336	336	670
Cas 6	-	1.340	5.360
Cas 7	1.340	1.340	-

A jeun, l'activité protéolytique est faible (42 à 670 UI/ml) sauf pour le cas 7, en mauvais état général, qui a une activité protéolytique de 1.340 UI/ml.

Il est probable que le pancréas ne sécrète presque pas dans l'état de jeûne matinal.

Après l'ingestion de 25 g de glucose, cette activité reste la même ou augmente. Cette augmentation de l'activité protéolytique après ingestion de glucose est particulièrement nette dans le cas 4 qui passe de 42 U.I à 336, puis à 670 U.I/ml.

Après ingestion de divers aliments protidiques, on observe toujours une augmentation importante de l'activité protéolytique.

EXPERIENCES sur le RAT IN VIVO

Nous avons ensuite pratiqué quelques études de l'absorption du glucose et du sodium sur des anses intestinales de rat conservant leurs connections vasculaires et nerveuses. Il s'agissait d'anses gastro-jéjunales laissées in situ, avec rétablissement du transit par suture oeso-iléale.

Mode opératoire -

a) Le rat de souche Wistar, pesant de 200 à 250 g, est à jeun depuis 18 heures. Sous anesthésie au Nembutal, l'oesophage est sectionné à sa partie inférieure tandis qu'une canule de polyéthylène est introduite puis ligaturée avec le haut de l'estomac.

L'iléon est sectionné à 20 cm environ du pylore et une autre canule est fixée à l'extrémité de cette anse. Une suture entre l'oesophage et l'iléon terminal permet de rétablir le transit intestinal.

Nous maintenons les rats 6 jours en survie.

b) Le jour de l'expérience, le rat à jeun depuis 18 heures, est perfusé pendant 60 minutes à l'aide d'une pompe Technicon qui assure un débit de 10 ml/h. Le liquide de perfusion est une solution de ROBINSON (52) contenant du glucose, à la concentration de 5 et 10 mM/l. La composition ionique de la solution est de 145 mEq de Na^+ , 5 mEq de K^+ , 1 mEq de Mg^{++} , 2,5 mEq de Ca^{++} ; 145 mEq de Cl^- ; 3 mEq de PO_4^{---} ; 1 mEq de SO_4^{--} . Son pH est de 7,4.

Nous dosons dans le liquide recueilli : le glucose, le sodium, le potassium, et nous mesurons le volume, le pH et l'activité protéolytique spontanée.

Résultats - (Tableau XVIII)

Ayant introduit 10 ml de liquide, nous recueillons au bout d'une heure un volume variant de 4,8 à 6,6 ml.

Le glucose est toujours bien absorbé, à plus de 97 %, que la concentration soit de 5 ou de 10 mM/l. au début de l'expérience.

Comme chez l'homme, nous retrouvons lors de l'absorption du glucose, une baisse de la concentration en sodium, tandis que le potassium augmente toujours légèrement par rapport à la concentration de départ.

Nous retrouvons donc, dans ces quelques expériences, les faits les plus importants observés dans l'étude des fistules humaines.

En conclusion,

- Le transit du glucose est accompagné d'une absorption du sodium et du chlore.

- Quand la concentration du glucose augmente, dans le chyme, l'absorption du sodium et du chlore augmente dans les mêmes proportions. La somme des mEq de sodium et de chlore disparus représente, au niveau du duodénum, deux fois les mM de glucose apparus ; au niveau de l'iléon, la diminution du sodium est plus importante et augmente quand on s'éloigne du duodénum.

*

*

*

- Chapitre III -

EXPERIENCES IN VITRO

INTRODUCTION.

Après les expériences in vivo chez l'homme et sur le rat, nous avons précisé in vitro les mécanismes liant l'absorption du glucose à la diminution du sodium intra-intestinal.

En effet, dans les expériences sur l'homme, l'absorption du Na^+ semble s'effectuer selon un transport actif puisque nous obtenons finalement 110 mEq/l. en moyenne dans le chyme, du côté muqueux alors que le plasma est au même moment à 140 mEq/l. Pour le glucose, nous ne pouvons raisonner de la même manière puisque la concentration dans la veine porte est variable, mais sûrement supérieure à 1 g/l. soit 5,5 mM/l.

Par ailleurs, il peut exister une dilution hydrique du chyme et nous ne pouvons complètement l'éliminer dans nos expériences in vivo.

La constance des concentrations en K^+ est en effet le seul argument en faveur de la constance de l'eau dans le chyme.

Pour éliminer la possibilité d'une dilution par action osmotique et nous placer dans des conditions proches de nos expériences sur l'homme, nous avons choisi in vitro les conditions de transport actif. Les concentrations de sodium et de glucose sont, au départ, identiques dans le liquide en contact avec la séreuse (liquide séreux) et dans celui baignant la muqueuse (liquide muqueux).

On observe ainsi l'absorption contre un gradient de concentration.

I - PLAN des EXPERIENCES

Nous avons choisi la méthode de l'intestin retourné, monté sur canule, comme l'ont décrite CRANE et WILSON (53), qui permet des prélèvements du liquide séreux au cours du temps.

Le problème posé des mécanismes liant les absorptions de sodium et de glucose dans des conditions de transport actif, nous l'avons abordé suivant deux aspects :

- celui des quantités de sodium et de glucose dosées chimiquement qui peuvent être absorbées dans l'intestin grêle ou transportées vers le liquide séreux ou encore qui disparaissent car elles sont métabolisées ou stockées ;

- celui aussi grâce au ^{24}Na des quantités de sodium échangées soit avec la paroi intestinale, soit avec le liquide placé de l'autre côté de la paroi.

Nous apprécions l'échange de ^{24}Na de 2 manières :

- par l'activité spécifique (coups /min/mEq) qui augmente au fur et à mesure que le ^{24}Na s'échange avec le sodium ordinaire ;

- ou par le flux de ^{24}Na exprimé en mμEq de ^{24}Na apparus du côté séreux par minute.

Ces quantités dosées et échangées sont étudiées en faisant varier les concentrations de glucose, car nous pensons par là pouvoir préciser certains mécanismes de diffusion. D'autre part, outre les expériences habituelles où l'oxygénation à 95 % d' O_2 et 5 % de CO_2 est sans cesse renouvelée, nous pratiquons des expériences à l'air, sans que l'atmosphère soit renouvelée, pour nous placer dans des conditions d'anaérobiose relative.

Enfin, nous utilisons comme inhibiteur métabolique le dinitro 2-4 phénol (DNP) qui est le plus souvent employé pour bloquer

les oxydations phosphorylantes : CAPRARO (32), DARLINGTON (54), et ROBINSON (55). Ces auteurs l'utilisent à des concentrations allant de 0,01 à 0,1 mMolaire. Pour être sûr d'arrêter tous les métabolismes oxydatifs, nous préférons l'utiliser à sa concentration maximum. Nous préparons une solution à saturation dans le liquide de ROBINSON auquel nous ajoutons ensuite la solution de glucose concentrée, pour être dans des conditions comparables à nos autres expériences. Nous obtenons ainsi une concentration finale 2,5 mMolaire, très proche de celle utilisée par BIHLER, HAWKINS et CRANE (26) qui utilisent du dinitro-o-crésol 2 mMolaire.

. Nos premières expériences mesurent dans les 15 premières minutes le flux de sodium radioactif vers le liquide séreux et le comparent au transport actif de glucose qui se produit dans le même sens.

Le ^{24}Na est placé au départ dans le liquide muqueux. Puis des prélèvements de 0,1 ou 0,2 ml de liquide séreux, dans la canule, sont effectués vers 5', 10' et 15' après le début de l'expérience. Nous déterminons la radioactivité du ^{24}Na dans les trois échantillons et le glucose dans le dernier.

Nous calculons ainsi, pour un intestin d'environ 0,5 g de poids frais, la quantité de mEq de ^{24}Na apparus par minute dans le liquide séreux, c'est-à-dire échangé : nous l'appelons flux de ^{24}Na .

De même, le dosage du glucose nous permet de calculer la quantité de glucose apparue contre un gradient de concentration dans le liquide séreux, c'est-à-dire ici, transporté par minute.

Nous comparons l'un à l'autre pour des concentrations de 10 mM et 50 mM de glucose par litre.

Des expériences à l'air et d'autres en présence de DNP font la part des processus métaboliques.

Au bout de 60 minutes, dans les expériences précédentes poursuivies ce temps, ou dans d'autres effectuées spécialement, nous faisons le bilan des divers mouvements du sodium radioactif ou chimique et du glucose.

Nous distinguons ainsi :

- le sodium échangé en 60 minutes dans le tissu intestinal et dans le liquide séreux, en calculant le pourcentage d'activité spécifique de l'un et de l'autre par rapport à celle du liquide muqueux ;
- le sodium ou le glucose absorbé qui exprime la diminution de ces substances dans le liquide muqueux en fin d'expérience, par rapport à la quantité de départ ;
- le sodium ou le glucose apparu qui correspond à la quantité retrouvée du côté séreux en plus de la quantité mise au départ ;
- le sodium ou le glucose transporté qui est la quantité de produit passée du côté séreux par rapport au liquide muqueux en fin d'expérience ;
- le rapport $\frac{S}{M}$ des concentrations finales du liquide séreux au liquide muqueux exprime l'intensité du transport actif ;
- le glucose métabolisé ou stocké est la différence entre la quantité absorbée et celle apparue.

Ces définitions peuvent être schématisées ainsi

$$\begin{aligned}\text{Absorbé} &= \text{muqueux } 0' - \text{muqueux } 60' \\ \text{Transporté} &= \text{séreux } 60' - \text{muqueux } 60' \\ \text{Apparu} &= \text{séreux } 60' - \text{séreux } 0' \\ \text{Métabolisé} &= \text{absorbé} - \text{apparu}\end{aligned}$$

A la suite de CAPRARO (32), nous exprimons les quantités absorbées et transportées en μM ou μEq , par gramme d'intestin frais et par heure.

Toutes ces caractéristiques sont étudiées d'abord en atmosphère à 95 % d' O_2 en faisant varier les concentrations de glucose :

5 mMolaire (8 expériences)

10 mMolaire: (26 expériences dont 13 avec ^{24}Na)

22 mMolaire (10 expériences)

50 mMolaire (28 expériences dont 14 avec ^{24}Na)

D'autres expériences avec 10 mM/litre et 50 mM/litre de glucose, utilisant le ^{24}Na , sont effectuées aussi bien avec 20 % d' O_2 qu'avec 95 % d' O_2 et du DNP 2,5 mMolaire.

*

*

*

II - METHODES

Dans la méthode de WILSON et WISEMAN, 1954 (56), un segment d'intestin retourné (muqueuse à l'extérieur et séreuse à l'intérieur) ligaturé aux deux extrémités, est rempli du milieu réactionnel de base. La préparation est plongée dans un milieu d'incubation oxygéné et permet d'étudier les mécanismes de transport du glucose et les électrolytes.

Elle a été souvent modifiée pour faciliter les prélèvements à intervalles réguliers.

Nous avons choisi la modification de CRANE et WILSON (57) qui, par le montage de l'intestin sur une canule de verre, permet des prélèvements au cours de l'expérience.

(schéma 2)

Nous décrivons maintenant notre mode opératoire en discutant certains points particuliers : position de l'anse, oxygénation, choix du milieu d'incubation.

1°) Choix des animaux.

Nous utilisons des rats mâles de souche Wistar, de 200 grammes $\pm$ 30. Ils sont nourris régulièrement au "ratigène" (*) et reçoivent une fois par semaine carottes et salade. Les rats subissent un jeûne pré-expérimental de 18 heures, sans restriction hydrique.

(*) Aliment composé fourni par "Extra Labo" à Sainte Colombe (Seine et Marne)

2°) Préparation des anses intestinales.

Le rat est sacrifié par décapitation et l'abdomen est ouvert par une incision sur la ligne médiane. L'intestin grêle, prélevé depuis la fin du duodénum, est plongé ensuite dans du liquide de ROBINSON oxygéné et maintenu à la température du laboratoire, après avoir été nettoyé doucement à l'aide du même liquide. Puis il est retourné sur une baguette de verre fine et plongé à nouveau dans du liquide de ROBINSON oxygéné et maintenu à la température du laboratoire.

L'intestin est coupé en quatre fragments de 8 cm qui sont ensuite montés chacun sur une canule ; on ligature l'extrémité inférieure, puis on remplit avec 1,8 ml de liquide de ROBINSON glucosé suivant la concentration à étudier.

Le bouchon, que traversent deux aiguilles et la canule à laquelle l'intestin est fixé, est alors placé sur le tube de polyéthylène contenant 20 ml de milieu préalablement oxygéné et chauffé à 37°C. C'est le temps zéro de l'expérience. La solution, en contact avec la muqueuse, a la même composition que celle que l'on a précédemment introduite du côté séreux par la canule.

Il est important d'opérer rapidement en traumatisant l'intestin au minimum. Nous arrivons à mettre 10 minutes entre le sacrifice du rat et le temps zéro de l'expérience.

Nous choisissons la partie duodéno-jéjunale parce qu'elle est la plus absorbante du tube digestif pour le glucose : NEWHEY, SMITH et WHALER (58) et aussi pour nous rapprocher des conditions expérimentales des fistules de l'homme.

3°) L'oxygénation.

C'est un point très important. Nous utilisons du carbogène (95 % d'O₂ et 5 % de CO₂) qui se dégage bulle à bulle à la partie inférieure du liquide muqueux grâce au tube de polyéthylène fixé sur une des aiguilles du bouchon. L'autre aiguille permet la sortie du gaz.

Le manque d'O₂ diminue l'absorption, comme il est connu et comme nous le verrons dans nos résultats. Il est donc très important de maintenir une oxygénation continue et suffisante. Il faut aussi oxygéner préalablement le liquide de ROBINSON où les anses attendent d'être montées et le liquide muqueux avant l'expérience.

Certaines de nos expériences ont été effectuées à l'air, sans barbotage et en présence de DPN 2,5mM avec barbotage de carbogène.

4°) Milieu d'incubation.

Le milieu d'incubation choisi est la solution de ROBINSON (52) à pH : 7,4, dont la composition ionique en millimoles par litre est :

Na ⁺	140
K ⁺	5
Mg ⁺	1
Ca ⁺⁺	2,5
Cl ⁻	144
PO ₄ ⁻⁻⁻	3
SO ₄ ⁻⁻⁻	1

Le milieu est préparé extemporanément. Nous lui ajoutons la quantité nécessaire d'une solution mère de 50 g/litre de D-glucose Merck de façon à avoir des solutions de l'ordre de 5, 10, 22, 50 mMolaire de glucose et à garder l'isotonicité. La concentration en sodium est alors respectivement de : 145, 144, 141 et 121 mEq par litre.

La plupart des auteurs utilisent le milieu de KREBS bicarbonaté ou phosphaté dans les expériences in vitro. Ces milieux conduisent à la formation d'une grande quantité d'acide lactique avec consommation d'oxygène, mais un transport de glucose assez faible, SKALA et coll., WILSON (59) (60).

Nous avons choisi le liquide physiologique, ^{de ROBINSON} très proche du liquide extra-cellulaire car il favorise au maximum le transport actif du glucose comme l'a montré UMBREIT et coll. (61).

5°) Prélèvements.

Le liquide séreux est prélevé en cours d'expérience, dans la canule, avec des pipettes à écoulement total de 0,1 ou 0,2 ml.

En bouchant l'aiguille de sortie du gaz, on produit une surpression dans le tube, l'intestin se comprime et le liquide séreux remonte dans la canule.

En fin d'expérience, l'oxygénation est arrêtée, on enlève le bouchon que traverse la canule. L'intestin est légèrement égoutté contre la paroi du tube, puis avec un peu de papier Joseph. Il est ensuite vidé de son contenu (liquide séreux) par le haut de la canule dans un petit tube préalablement taré qui est alors bouché puis pesé.

La longueur utile, entre l'extrémité de la canule et la ligature inférieure est alors mesurée : elle varie de 6 à 9 cm. Puis l'intestin est coupé au niveau de la canule et à celui de la ligature, puis recueilli dans une boîte tarée pour déterminer le poids frais et le poids sec.

Le tube en polyéthylène contenant le liquide muqueux est bouché au sortir du bain-marie à 37°C. En le pesant en début d'expérience et à la fin, on peut déterminer les mouvements d'eau, comme pour le liquide séreux. Ces pesées ont été faites dans un certain nombre d'expériences puis abandonnées à cause des variations peu importantes et non significatives ; en effet, malgré toutes les précautions, une partie du milieu d'incubation reste sur la muqueuse et peut être perdue.

Il ne reste plus qu'à effectuer dans les liquides muqueux et séreux ainsi recueillis les dosages que nous allons voir.

6°) Dosages.

- Le glucose est dosé dans les liquides séreux et muqueux par la méthode à la glucose-oxydase (48) dont nous avons déjà parlé. Dans chaque série de dosages, nous effectuons un témoin des réactifs et comparons à une solution étalon de glucose.

- Les métaux alcalins sont dosés au photomètre de flamme Electrosynthèse, après des dilutions appropriées et par rapport à des solutions étalons.

- Pour les mesures de radio-activité, nous utilisons le ^{24}Na sous forme de ClNa en solution injectable fournie par le Commissariat à l'Energie Atomique (Département des radioéléments) à une activité spécifique de 0,8 à 1 mci/mg. Nous utilisons un Tracerlab TGC1 à 23 mg par cm^2 avec château de plomb et passeur d'échantillon.

Les rayonnements du ^{24}Na : β de 1,39 MeV et γ de 1,38 et 2,76 MeV sont mesurés au compteur de GEIGER-MULLER.

La radio-activité de la solution mère est déterminée par six comptages de deux solutions différentes le jour précédant l'expérience ainsi que le jour même et le lendemain.

Nous vérifions ainsi l'absence d'autre élément radioactif dans la solution mère et déterminons avec précision la radio-activité de départ.

En général, nous ajoutons 0,2 ml de cette solution mère dans 100 ml de liquide de ROBINSON glucosé, ce qui ne change pas significativement la concentration en sodium de nos milieux réactionnels.

La radio-activité des liquides muqueux et séreux, au départ ou en cours d'expérience, est mesurée sur des échantillons de 0,2 ml, prélevés avec une pipette à écoulement total, placés dans des cupules métalliques qui sont séchées 15 minutes à 100°C .

Les mesures sont faites au moins en double, en attendant, au besoin, une journée pour avoir de 1.000 à 10.000 coups par minute.

Pour comparer les coups par minute mesurés, il faut les ramener au même temps par un calcul de décroissance: Nous utilisons le calcul par logarithmes (SAUTIER)(62).

Par définition, après une période T, les c/p/m. au temps 0 = x_0 auront diminué de moitié et seront devenus x, tel que :

$$\log x = \log x_0 - \log 2$$

A n'importe quel temps t en heures, la valeur x de radio-activité pourra être transformée en x_0 :

Pour le ^{24}Na dont la période T = 15,06 heures,

$$\log x_0 = \log x \pm \frac{0,30}{15,06} t$$

$$\log \frac{x_0}{x} = \pm 0,199 t$$

Pour simplifier, nous avons établi des tableaux donnant directement d'après la différence de temps, le facteur de multiplication à appliquer aux c/p/m à transformer, sans passer par les logarithmes. Ainsi pour :

$$1 \text{ h } \quad \frac{x}{x_0} = 1,047$$

$$10 \text{ h } \quad \frac{x}{x_0} = 1,581$$

*

* *

III - CONCLUSION

Ils sont rassemblés dans les tableaux XIX, XX, XXI, XXII et les courbes 9 et 10.

A) Dans les 15 premières minutes -

Le tableau XIX résume les résultats des transports de glucose comparés aux flux de ^{24}Na dans les 15 premières minutes.

La quantité de glucose transportée se confond ici avec la quantité apparue si l'on admet que la concentration du liquide muqueux n'a pas eu le temps de varier. Nous l'exprimons en μM par minute pour un intestin d'environ 0,5 g de poids frais.

Le flux de ^{24}Na vers le liquide séreux est exprimé en $\mu\text{Eq}/\text{min}$ pour 0,5 g d'intestin ; il est déduit du nombre de coups/minutes apparus dans le compartiment séreux, mesurés en général à trois reprises vers 5', vers 10' et vers 15'.

a) Le transport de glucose ne se produit dans les 15 premières minutes qu'en atmosphère $\text{O}_2\text{-CO}_2$ (95-5%) et pour une concentration 10 mMolaire de glucose.

Le transport est nul quand la concentration de glucose augmente à 50 mM par litre.

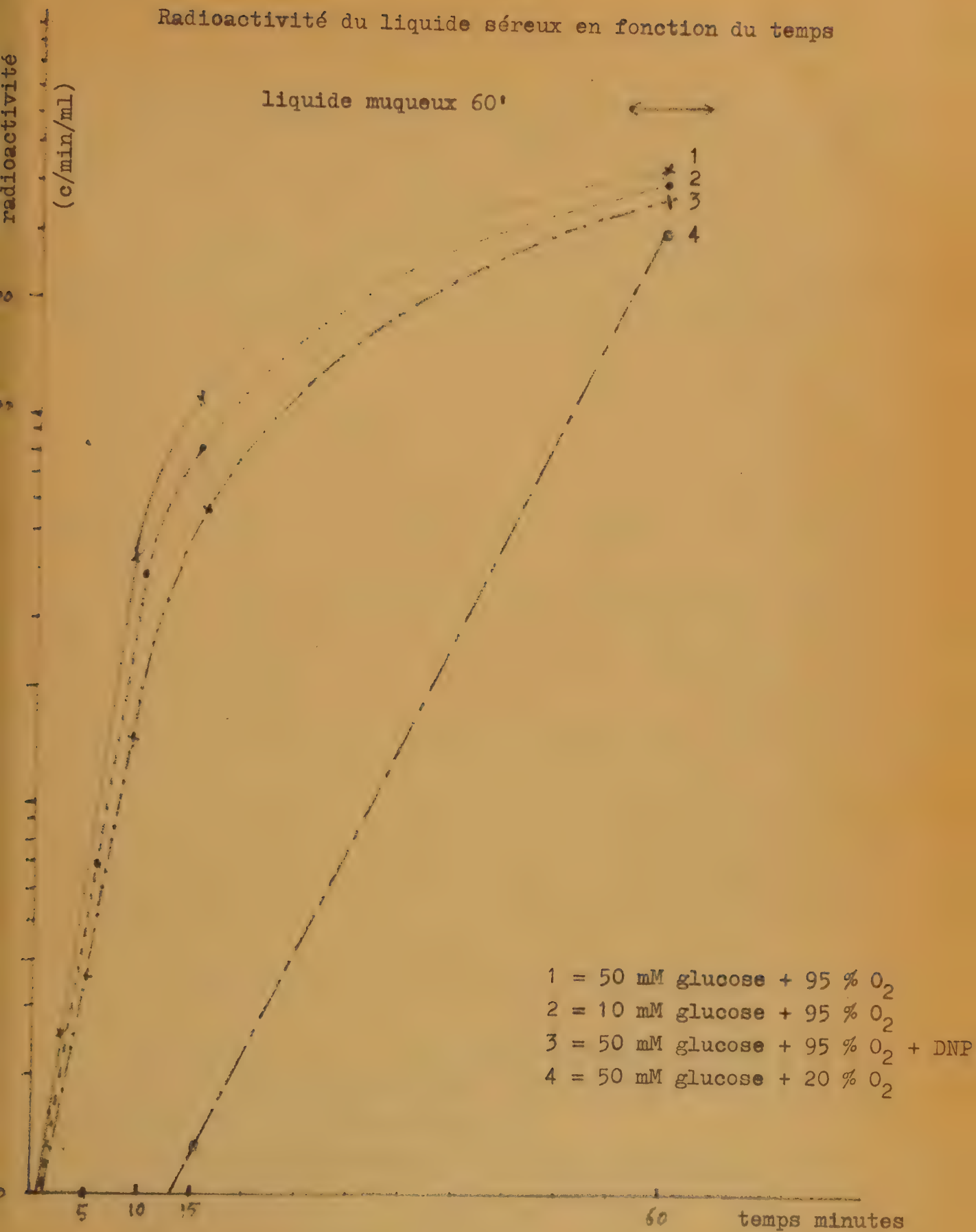
Il en est de même quand l'atmosphère, non renouvelée, ne contient que 20 % d' O_2 ou quand du dinitrophénol (DNP) 2,5 mMolaire est ajouté au liquide muqueux.

b) En aérobiose vraie (95 % d' O_2) le flux de ^{24}Na est sensiblement identique que la concentration en glucose, soit de 10 mM ou de 50 mM. Nous avons là une dissociation entre le passage du sodium ne variant pas avec la concentration, et le transport actif du glucose observé seulement pour 10 mM de glucose.

Ce flux de ^{24}Na est décelable dès la 6ème minute et augmente surtout entre 10 et 15 minutes. Sa cinétique ne varie pas avec

Courbe 9

Radioactivité du liquide séreux en fonction du temps



les concentrations de glucose.

c) En anaérobiose relative (atmosphère à 20 % d'O₂ non renouvelée), les flux de ²⁴Na sont négligeables, de même que le transport de glucose est nul.

d) En présence de DNP et en atmosphère à 95 % d'O₂, il y a paradoxalement un flux notable de ²⁴Na sans qu'il y ait évidemment de transport de glucose puisque les phosphorylations aérobies sont supprimées.

B) Au bout de 60 minutes -

1) Echange de ²⁴Na.

La courbe 9 montre un exemple de l'augmentation de la radio-activité du côté séreux en fonction du temps.

Dans plusieurs expériences, nous avons effectué un prélèvement séreux à 30' pour mesurer le ²⁴Na. En traçant la courbe de la radio-activité de 0 à 60', nous pensions voir des différences suivant les concentrations de glucose, ce qui n'est pas.

De plus, avec 20 % d'O₂ aussi bien qu'en présence de DNP, la radio-activité à 60 minutes ne diffère que très peu.

A l'air, surtout, l'échange se fait lentement au début, mais atteint le même point final en une heure. Dans tous les cas, l'échange est loin d'être terminé à 60' et il n'augmente plus que très lentement, comme nous l'ont montré quelques mesures effectuées à 90'.

Le tableau XX mesure l'importance de l'échange au bout d'une heure.

En dosant dans le filtrat trichloracétique de l'intestin, le ²⁴Na et le sodium chimique, nous y déterminons l'activité spécifique exprimée en coups/min/μEq.

De même, nous déterminons l'activité spécifique (A.S.) du

liquide séreux : en rapportant ces activités spécifiques à celle du liquide muqueux en fin d'expérience, nous calculons le pourcentage d'échange dans l'intestin et dans le liquide séreux en 60 minutes.

Les différences d'une expérience à l'autre sont peu significatives.

La tableau montre cependant, pour une atmosphère de 95 % d'O₂, des échanges de ²⁴Na légèrement plus importants pour la concentration de 50 mM/litre que pour celle de 10 mM/litre de glucose. Nous retrouvons la tendance exprimée par les résultats de la courbe 9.

Nous voyons aussi que :

- l'anaérobiose relative et l'inhibiteur métabolique n'ont pas d'action notable si le bilan est fait après 60 minutes ;
- l'échange de ²⁴Na n'est pas complet à ce moment.

Pour préciser ce rôle de barrière relative, pour le ²⁴Na, jouée par l'intestin, nous avons, dans deux expériences, placé au départ le ²⁴Na dans le liquide séreux.

Dans ce cas, l'échange avec l'intestin et le liquide muqueux est insignifiant : moins de 0,2 % (2ème partie du tableau XX).

Les conditions expérimentales ne sont certes pas tout à fait comparables : il y a environ 1 volume de liquide séreux pour 10 volumes de liquide muqueux ; l'intestin présente une face muqueuse bien plus réactionnelle que la face séreuse ; si l'on développait sur un plan la muqueuse et la séreuse, on obtiendrait un rapport des surfaces d'environ 600 pour la paroi muqueuse et 1 pour la paroi séreuse.

Tout ceci peut : expliquer, en partie, le phénomène de barrière au sodium dans le sens séreux → muqueux. Dans l'autre sens : muqueux → séreux, le transport du sodium est beaucoup

plus important et l'on a là un mécanisme de transport unidirectionnel qui rappelle le rein.

L'incorporation de ^{24}Na à partir du liquide muqueux, incomplète en 60 minutes, doit faire admettre la possibilité d'une incorporation tissulaire lente du sodium dans des complexes, qu'on les nomme "pompe à sodium" ou "ATP-ATPase".

Cette incorporation du sodium dans ces complexes est ralentie lors des 15 premières minutes par l'anaérobiose et par le DNP (tableau XIX) ce qui indique un processus métabolique. Cependant, au bout de 60 minutes, ces différences ont disparu.

2) Absorption et transport du glucose et du sodium en 60'.

Dans le tableau XXI figurent les quantités de glucose et de sodium absorbées et transportées par l'intestin de rat quand les concentrations de glucose augmentent : 5, 10, 22 et 50 mM/litre.

Pour les concentrations 10 et 50 mMolaires, les expériences à 95 % d' O_2 sont comparées à quelques expériences effectuées en anaérobiose relative (20 % d' O_2) ou en présence de DNP.

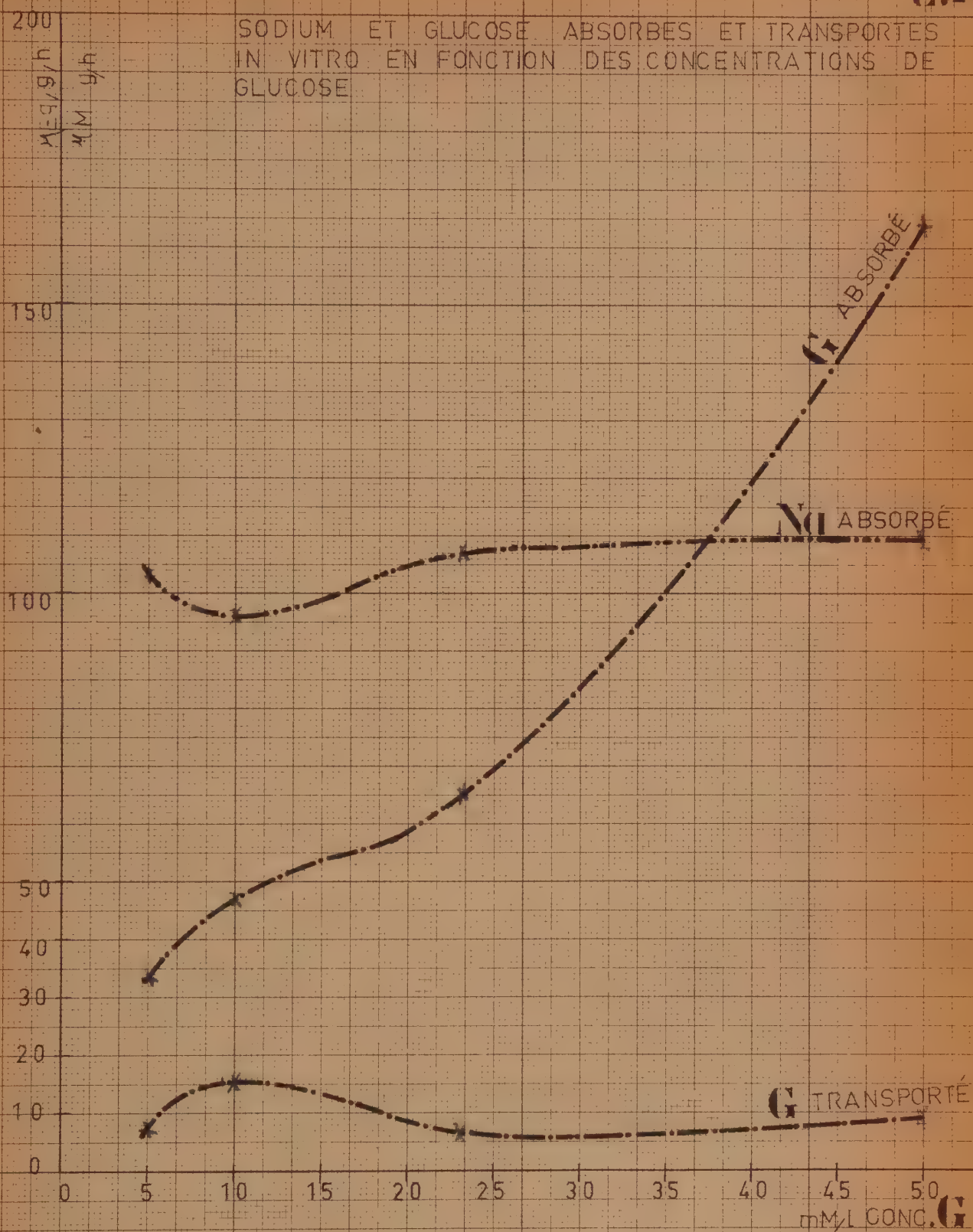
Rappelons que la quantité absorbée représente la diminution de concentration du liquide muqueux entre 0 et 60 minutes.

La quantité transportée correspond à la différence des concentrations observées à 60 minutes entre les liquides séreux et muqueux.

La quantité métabolisée et stockée est la quantité absorbée moins la quantité apparue du côté séreux, c'est-à-dire retrouvée dans le liquide séreux en plus de la quantité de départ.

a) Pour le sodium.

Le transport actif est faible et ne varie pas avec la concentration de glucose. L'intensité de ce transport est appréciée par le rapport S/M de la concentration du liquide séreux à celle du liquide muqueux en fin d'expérience. S/M varie de 1,02 à 1,09,

SODIUM ET GLUCOSE ABSORBES ET TRANSPORTES
IN VITRO EN FONCTION DES CONCENTRATIONS DE
GLUCOSE

ce qui représente un transport toujours inférieur à 10 %.

En une heure et rapportées au gramme d'intestin frais, les quantités de sodium absorbées et transportées sont constantes : 100 μ Eq et 18 μ Eq. Donc les mouvements du sodium au bout de 60 minutes, ne sont pas modifiés, quand les concentrations de glucose varient.

Les effets de l'anaérobiose relative et du DNP sur les mouvements du sodium seront discutés plus loin avec les variations du glucose.

b) En atmosphère de 95 % d'O₂.

Le glucose absorbé augmente régulièrement quand croît la concentration. Le glucose métabolisé est très important à 5 mM/litre, il décroît pour 10 mM/litre pour augmenter ensuite pour 22, puis 50 mM/litre.

Pour le transport actif de glucose, les résultats du tableau XXI paraissent différents si l'on considère la quantité transportée par gramme et par heure, ou le rapport S/M. Celui-ci décroît régulièrement avec la concentration de glucose, mais il ne faut pas oublier que S/M peut augmenter aussi bien quand diminue la concentration muqueuse finale que quand augmente la concentration séreuse. C'est ainsi que s'explique le 1,71 trouvé avec 5 mM/l. de glucose.

Il est plus intéressant de considérer les quantités absolues de glucose transportées par gramme et par heure. On voit apparaître le transport actif maximum de glucose pour la concentration 10 mMolaire, quand le sodium est fixé autour de 140 mEq/litre.

Ce maximum de transport du glucose pour 10 mM/litre, quand la métabolisation est à son minimum, apparaît bien dans la courbe 10.

c) En anaérobiose relative, 20 % d' O_2 non renouvelé, le transport de glucose est totalement inhibé tandis que subsistent en partie l'absorption et presque totalement la métabolisation.

Nous discuterons plus loin ces résultats à la lumière des théories récentes de l'absorption, notamment celle de BIHLER et CRANE.

d) Le dinitrophénol (DNP) 2,5 mMolaire, bloque l'absorption, la métabolisation et le transport du glucose. Le rapport S/M inférieur à 1, observé ici, s'explique par une libération de glucose dans le liquide muqueux à partir de la paroi.

3) Les concentrations en K^+ .

Elles ont été mesurées en fin d'expériences en même temps que l'échange de ^{24}Na et les mouvements de glucose et de sodium (tableau XXII).

Tableau XXII

AUGMENTATION des CONCENTRATIONS de POTASSIUM au BOUT
de 60 minutes

	10 mM		50 mM	
Atmosphère à 95 % O_2		+ DNP		+ DNP
Nombre d'expériences	11	3	12	2
POTASSIUM (mEq/litre)				
liquide muqueux ...	0,35	0,58	0,37	0,96
liquide séreux	0,14	-	0,26	-

L'augmentation des concentrations s'explique par la libération du K^+ intracellulaire. Celle-ci, plus importante dans le liquide muqueux, correspond à la desquamation des cellules, mais reste modérée : 1/13ème de la concentration de départ qui est de 5 mEq/litre.

En présence de DNP, 2,5 mMolaire, la lyse plus importante des cellules épithéliales augmente dans le liquide muqueux la concentration en potassium, comme augmentait celle du glucose.

L'augmentation, très modérée en K^+ , du liquide séreux malgré son faible volume, montre que, dans nos conditions, c'est bien un transport actif de glucose ou de sodium que l'on observe ; il n'y a pas dans le liquide séreux de fausse concentration due à la libération de substances intracellulaires.

*

*

*

IV - DISCUSSION

Nous avons donc in vitro retrouvé les résultats observés précédemment dans nos expériences sur l'homme et déjà décrits sur l'intestin isolé par l'école de CRANE : l'entrée du sodium dans les cellules épithéliales est parallèle à l'entrée du glucose dont elle permet le transport actif.

Dans nos conditions expérimentales, les concentrations de sodium proches de 140 mEq/litre restent fixes ; ce sont les concentrations physiologiques et aussi celles qui, d'après CAPRARO (32), permettent le maximum de transport du glucose. D'autres auteurs trouvent des concentrations optima différentes, mais peu éloignées : 96 mEq/litre in vitro pour BOSACKOVA (3), 100 mEq/litre in vivo pour CATIER (4).

Nous pouvons donc interpréter les mouvements de glucose et de sodium, sans avoir à tenir compte de l'influence de la concentration de sodium. La théorie de BIHLER, HAWKINS et CRANE (26) est celle qui permet le mieux d'expliquer les faits observés. Ces auteurs travaillent sur des anneaux d'intestin retourné de hamster, en aérobiose, en anaérobiose et en présence de dinitro-c-crésol ; ils proposent deux étapes pour le transport du glucose : un premier temps d'entrée selon un mécanisme non-énergétique et dépendant du sodium, un deuxième temps d'accumulation au pôle basal des cellules nécessitant de l'énergie et dépendant aussi du sodium.

Nos résultats peuvent s'interpréter selon cette théorie, mais comme nous opérons sur des anses ligaturées et montées sur canule, nous observons un troisième stade de passage du pôle basal de la cellule vers le liquide séreux.

Le 1er stade : quand, en aérobiose, nous augmentons la concentration du glucose, son entrée mesurée par l'absorption augmente proportionnellement ; il peut donc s'agir d'un phénomène

de diffusion.

D'ailleurs, en anaérobiose relative, quand le transport du glucose est complètement inhibé, il subsiste une absorption de glucose diminuée, mais augmentant avec la concentration : ce serait donc bien une entrée par diffusion passive.

Le fait que le DNP 2,5 mMolaire bloque cette absorption en laissant subsister l'échange de ^{24}Na est à rapprocher des expériences de CAPRARO (1963) (32), qui a vu que le DNP moins concentré (0,1 mMolaire) diminue davantage le transport du glucose que celui du sodium. Ceci peut s'expliquer soit par la suppression de la métabolisation qui créerait un appel sans cesse renouvelé de glucose, soit par une modification des structures cellulaires : la paroi laisserait passer l'ion sodium, de petite taille, et arrêterait le glucose à cause de sa dimension moléculaire.

A ce stade, le sodium aussi entrerait passivement. Puisque nos concentrations de sodium sont constantes, il n'est pas étonnant que nous observions des quantités de sodium absorbées identiques qui ne varient pas selon les concentrations de glucose.

Les flux de ^{24}Na dans les 15 premières minutes sont les mêmes pour 10 et 50 mM de glucose.

Le glucose entrerait donc dans la paroi par un mécanisme passif pouvant être dépendant du sodium comme le propose BIHLER, mais non lié quantitativement à lui.

Le 2ème stade est celui de l'accumulation de glucose et de sodium au pôle basal des cellules : c'est lui qui permet le transport du glucose. Nous l'observons au maximum à 10 mM/litre de glucose ; c'est d'ailleurs là aussi que nous avons la métabolisation minimum.

Ce maximum de transport était pour CATIER, opérant sur le chien, de 44 mM/litre, mais ses expériences in vivo ne s'effectuent pas dans des conditions de transport actif.

Ce stade exige des phénomènes énergétiques dépendant de l'oxygène puisque le transport du glucose est complètement supprimé par l'anaérobiose, comme par le DNP.

En anaérobiose, le flux de ^{24}Na dans les 15 premières minutes, comme la quantité de sodium transportée au bout de 60 minutes sont négligeables. L'accumulation du sodium, comme celle du glucose, exigerait donc des phénomènes métaboliques que l'on peut imaginer liés comme le propose l'hypothèse de "pompe à sodium". L'échange du ^{24}Na est plus élevé aux fortes concentrations de glucose, au bout de 60 minutes, bien que les quantités absolues de sodium absorbées et transportées soient identiques. Il y aurait une augmentation des vitesses de renouvellement du sodium sans variation des concentrations par suite des quantités de glucose plus importantes proposées à la "pompe à sodium".

Le 3ème stade observé dans nos conditions opératoires, de passage du pôle basal de la cellule vers le liquide séreux consisterait en une diffusion passive.

En effet, quand la concentration du liquide séreux augmente et passe à 22 et 50 mM/litre, le transport du glucose en 60 minutes est ralenti. De même, dans les 15 premières minutes on voit disparaître à 50 mM/litre le transport de glucose observé pour 10 mM/litre.

On peut donc penser que le phénomène actif (2ème stade) réaliserait une concentration fixe de glucose au pôle basal de la cellule. Cette concentration serait supérieure à 10 mM/litre et inférieure à 22 mM/litre

Le rapport entre les $\frac{\text{de Na}^+}{\text{mEq}}$ et les mM de glucose impliqués dans ces phénomènes est difficile à définir avec précision.

Dans nos expériences in vivo, mais seulement au niveau du duodénum, nous avons noté la disparition de 1 mEq de sodium pour 1 mM de glucose.

C'est vraisemblablement lors du 2ème stade que le sodium et le glucose sont liés dans des mécanismes communs.

Dans nos expériences in vitro, ce stade ne nous est pas toujours perceptible, car il est précédé du 1er stade d'entrée dans les cellules où le glucose peut aussi être métabolisé, et il est suivi du 3ème stade passif de sortie vers le liquide séreux.

Il ne nous est donc pas possible de déterminer exactement cette relation sodium-glucose. Cependant, il faut noter que dans les conditions optima de transport, c'est-à-dire pour 10 mM/litre de glucose, nous avons 16 μ M de glucose transportés pour 18,5 μ Eq de sodium transportés. D'autres expériences seraient nécessaires pour préciser cette relation.

*

*

*

RESUME et CONCLUSIONS

Après un rappel des faits témoignant d'une relation entre l'absorption du glucose et celle du Na, nous rapportons nos expériences.

I) Dans un premier temps, sur des hommes porteurs de fistules digestives accidentelles et chroniques, nous avons cherché à établir des relations quantitatives entre la disparition du glucose et celle du sodium.

a) Le transit de glucose dans le chyme est accompagné d'une absorption du sodium et du chlore.

b) Cette absorption du sodium et du chlore est proportionnelle à la concentration en glucose. La somme des mEq de sodium et de chlore disparus du chyme représentent plus de deux fois les mM de glucose apparus.

c) Il s'agit bien d'une absorption du sodium et pas d'une dilution hydrique car les concentrations de potassium ne varient pas.

d) Dans le duodénum, le transit du glucose est accompagné d'une réduction beaucoup plus faible de la concentration de sodium que dans le termino-iléon. Ainsi, le liquide duodénal est plus souvent hyperosmolaire.

Ce faisant, nous avons déterminé la part de la sécrétion pancréatique dans les variations observées :

a) A jeun, le liquide intestinal comporte en général peu d'activité trypsique. Donc, il est probable qu'in vivo la sécrétion pancréatique est presque supprimée à jeun.

b) L'absorption de glucose seul peut déclencher une sécrétion pancréatique modérée.

c) C'est la présence de protéines qui a réellement un effet stimulant important. Nos observations faites chez l'homme, dans des conditions aussi proches que possible de la normale, confirment donc les données obtenues sur l'animal.

Sur le rat porteur de fistule iléale, nous avons confirmé les faits observés sur l'homme.

II) Pour préciser s'il s'agissait bien d'un phénomène lié à l'absorption conjointe du glucose et du Na^+ et plus particulièrement à leur transport actif, nous avons poursuivi une expérimentation in vitro.

Nous avons donc étudié le rapport entre le transport actif du glucose à diverses concentrations (5, 10, 22 ou 50 mM/litre) et les mouvements du sodium sur intestin retourné de rat.

La concentration de glucose étant identique des deux côtés muqueux et séreux de la paroi, nous éliminons ainsi les mouvements de l'eau. Nous dosons les concentrations du sodium et étudions ses échanges par le ^{24}Na pour distinguer le transport de l'échange simple.

Nous étudions d'abord les transports de ^{24}Na et de glucose durant les 15 premières minutes, puis nous faisons le bilan des mouvements de glucose et de sodium au bout de 60 minutes.

1°) Transport de glucose et de ^{24}Na dans les 15 premières minutes.

a) Le glucose transporté du côté séreux est de 0,150 μM par minute pour une concentration de 10 mM par litre et dans une atmosphère à 95 % d' O_2 . Le transport est nul quand le glucose atteint 50 mM par litre. Il en est de même quand l'atmosphère ne contient plus que 20 % d' O_2 ou quand on ajoute du dinitrophénol 2,5 mMolaire.

b) Le flux de sodium radioactif est identique quand on compare le flux de ^{24}Na à celui du glucose, qu'il y ait 10 mM/litre

de glucose et un transport de glucose ou 50 mM/litre de glucose et suppression du transport de glucose.

c) A 20 % d'O₂, le flux de Na⁺ est négligeable, celui du glucose est nul. Il semble donc bien que le flux de Na⁺ soit lié à un processus oxydatif, comme celui du glucose.

2°) Absorption et transport du glucose et du Na⁺ au bout de 60 minutes.

Etudiant le transport actif de concentrations croissantes de 5, 10, 22 et 50 mMolaires de glucose, nous calculons les quantités de glucose et de sodium absorbées et transportées par la paroi intestinale et les comparons au ²⁴Na échangé dans le liquide séreux en 60 minutes.

La quantité absorbée est définie comme celle qui a disparu du côté muqueux ; la quantité de glucose ou de sodium ^{transportée} étant celle qui est apparue dans le liquide séreux. Les substances absorbées peuvent, en outre, être métabolisées ou stockées par l'intestin.

a) Les quantités absolues de sodium absorbées et transportées ne varient pas avec les concentrations de glucose. Par contre, le ²⁴Na ^{échangé} est, dans le liquide séreux et dans la paroi, légèrement plus élevé avec 50 mM/litre qu'avec 10 mM/litre de glucose.

b) En atmosphère de 95 % d'O₂, l'absorption de glucose augmente régulièrement avec la concentration. La métabolisation augmente aussi de 10 à 22 et 50 mM/litre. Par contre, le transport actif maximum de glucose est obtenu pour la concentration 10 mMolaire quand le sodium est de 140 mEq/litre.

Nous pensons que le transport actif comporterait en plus des deux étapes décrites par BIHLER et CRANE (entrée passive, puis accumulation active) un troisième stade passif de passage du pôle basal de la cellule au liquide séreux. Ce stade est observé ici car nous travaillons sur anse retournée au lieu d'anneaux comme BIHLER-CRANE.

C'est ce troisième stade de diffusion qui serait ralenti à 22 mM/litre et davantage à 50 mM/litre. Par contre, l'absorption et la métabolisation du glucose sont proportionnelles à sa concentration.

c) En atmosphère à 20 % d'O₂, la métabolisation du glucose subsiste, son transport est totalement inhibé. Il subsiste une absorption de glucose diminuée que nous pensons correspondre à une entrée passive. La quantité de glucose absorbée augmentant sans que le sodium absorbé n'augmente, il faut admettre la possibilité pour le glucose d'entrer dans la paroi par un phénomène non lié quantitativement au Na⁺. Ce phénomène est probablement osmotique car cette entrée passive de glucose ^{subsiste} à 20 % d'O₂ et augmente avec la concentration de glucose : il s'agirait du premier stade de BIHLER et CRANE. Dans ces conditions, l'accumulation active de glucose (deuxième stade) est inhibée.

d) Le DNP, 2,5 mMolaire bloque absorption, métabolisation et transport du glucose.

Pourtant, il laisse subsister aussi bien l'échange de sodium radioactif que l'absorption et le transport du sodium chimique qui traverserait alors la paroi par une diffusion passive impossible au glucose à cause de sa dimension moléculaire.

L'entrée active de glucose est plus importante avec 50 mM/litre qu'avec 10 mM/litre. Le pourcentage d'activité spécifique du ²⁴Na est d'ailleurs aussi plus élevé, bien que les quantités absolues de sodium absorbées et transportées soient identiques. Il faut donc admettre aux fortes concentrations de glucose une augmentation des vitesses de renouvellement du sodium sans variation des concentrations. Il pourrait s'agir d'une action de masse, par augmentation des quantités de glucose proposées à la "pompe à sodium".

En conclusion, quand la concentration de glucose augmente, la quantité de glucose absorbée passivement (premier stade) et celle accumulée activement (deuxième stade) augmentent, mais, dans les conditions de transport actif, le glucose accumulé au maximum ne peut plus diffuser passivement aussi facilement dès qu'on dépasse 22 mM/litre, d'où le maximum de transport actif observé pour 10 mM/litre.

Le mécanisme d'accumulation réaliserait au pôle basal de la cellule une concentration de glucose supérieure à 10 mM/litre et inférieure à 22 mM/litre.

Nos expériences in vivo et in vitro ne nous permettent pas de définir exactement la relation entre les mEq de sodium et les mM de glucose impliqués dans le mécanisme d'accumulation du glucose permettant son transport. Cependant, la mise en jeu d'1 mEq de sodium pour 1 mEq de glucose paraît la plus vraisemblable.

*

*

*

B I B L I O G R A P H I E

- (1) CRANE, R.K., MANDELSTAM, P. -
Active transport of sugars and metabolism in different parts of Hamster intestine.
Fed. Proc., 18 : 208 (1959).
- (2) CRANE, R.K., MANDELSTAM, P. -
The active transport of sugars by various preparations of Hamster intestine.
Biochim. Biophys. Acta, 45 : 460-476 (1960).
- (3) BOSACKOVA, J. and CRANE, R.K. -
Studies of the mechanism of intestinal absorption. Cation inhibition of active sugar transport and ^{22}Na influx into Hamster small intestine in vitro.
Biochim. Biophys. Acta, 102 : 423-441 (1965).
- (4) CATIER, J. -
Absorption intestinale du glucose.
Thèse de Doctorat en Médecine, Marseille (1965).
- (5) KALLAL, Z. -
Etude des activités protéolytiques des contenus digestifs. Influence des facteurs antitrypsiques chez l'homme et le rat.
Thèse de Doctorat d'Université, Faculté des Sciences de Dijon (1964).
- (6) VERZAR, F. -
Die Rolle von Diffusion und schleimhautaktivität bei der resorption.
Biochem. Ztschr., 276 : 17 (1935).
- (7) WILSON, T.H. -
Intestinal absorption.
W.B. Saunders Company. Philadelphia, London (1962).

- (8) STEIN, W.D. -
Spontaneous and enzyme induced dimer formation and its role in membrane permeability.
Biochim. Biophys. Acta, 59 : 35-46 ; 47-65 ; 66-72 (1962).
- (9) HEWITT, J.A. -
The metabolism of carbohydrates.
Part. III : the absorption of glucose, fructose and galactose from the small intestine.
Biochem. J., 18 : 161-170 (1924).
- (10) CORI, C.F. -
The fate of sugar in the animal body. I. The rate of absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract.
J. Biol. Chem., 66 : 691-715 (1925).
- (11) BURGET, G.E., MOORE, P.H. and LLOYD, R.W. -
Absorption of glucose by chronic loops of colon.
Amer. J. Physiol., 105 : 187-190 (1932).
- (12) BARANY, E.H. and SPENCER, E. -
Absorption of glucose against a concentration gradient by the small intestine of the rabbit.
Scand. Arch. Physiol., 81 : 290-299 (1939).
- (13) BARANY, E.H. and SPENCER, E. -
A theoretical and experimental study of intestinal absorption of glucose.
Arkiv. Zool., 34 : 1-31 (1942).
- (14) ATKINSON, R.M., PARSON, B.J. and SMYTH, D.H. -
The intestinal absorption of glucose.
J. Physiol. (London), 135 : 581-589 (1957).
- (15) CAMPBELL, P.H. and DAVSON, H. -
Absorption of 3-O-methylglucose from the small intestine of the rat and cat.
Biochem. J., 43 : 426-429 (1948).

- (16) FISHER, R.B. and PARSON, D.S. -
Glucose absorption from surviving rat small intestine.
J. Physiol. (London), 110 : 281-293 (1949).
- (17) LUNDGAARD, E. -
Die wirkung von Phlorrizin auf die glükoseresorption.
Biochem. Z., 264 : 221-223 (1933).
- (18) PONZ, F. et LARRALDE, J. -
Relationes entre absorcion selectiva de azucares y
algunos inhibidores enzimaticos.
Rev. Espan. Fisiol., 8 : 71-82 (1952).
- (19) PARSON, B.J., SMITH, D.H., TAYLOR, C.B. -
The action of phlorizin on the intestinal transfer of
glucose and water in vitro.
J. Physiol. (London), 144 : 837-402 (1958).
- (20) ROTHSTEIN, A., MEIER, R.C. and SCHARFF, T.G. -
Relationship of cell surface to metabolism.
IX. Digestion of phosphorylated compounds by enzymes
located on surface of intestinal cell.
Amer. J. Physiol., 173 : 41-46 (1953).
- (21) PORTMANN, P. and ROGGO, H. -
Intestinal alkaline phosphatase.
III. Relation of phosphomonoesterase activity to glucose
absorption in the small intestine.
Helv. Physiol. Pharmac. Acta, 21 : 154-164 (1963).
- (22) LANDAU, B.R. and WILSON, T.H. -
The role of phosphorylation in glucose absorption from
the intestine of the golden Hamster.
J. Biol. Chem., 234 : 749-753 (1959).
- (23) WIDDAS, W.F. -
Inability of diffusion to account for placental glucose
transfer in the sheep and consideration of the kinetics
of a possible carrier transfer.
J. Physiol. (London), 118 : 23-39 (1952).

- (24) CRANE, R.K. -
Hypothesis for the mechanism of intestinal active transport of sugars.
Fed. Proc., 21 : 891-895 (1962).
- (25) ASHWORTH, C.T. and LUIBEL, F.J. -
The fine structural localisation of adenosine triphosphatase in the small intestine, kidney and liver of the rat.
J. Cell. Biol., 17 : 1-18 (1963).
- (26) BIHLER, I., HAWKINS, K.A. and CRANE, R.K. -
Studies of the mechanism of intestinal absorption of sugars. V. The influence of several cations and anions on the active transport of sugars in vitro, by various preparations of Hamster small intestine.
Biochim. Biophys. Acta, 59 : 78-93 (1962).
- (27) REID, E.W. -
Intestinal absorptions of solutions.
J. Physiol. (London), 28 : 241-256 (1902).
- (28) RIKLIS, E. and QUASTEL, J.H. -
Effect of cations on sugar absorbing by isolated surviving guinea pig intestine.
Canad. J. Biochem. Physiol., 36 : 347-362 (1958).
- (29) BIHLER, I., HAWKINS, K.A., CRANE, R.K. -
Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. VI. The specificity and other properties of Na⁺ dependent entrance of sugars into intestinal tissue under anaerobic conditions in vitro.
Biochim. Biophys. Acta, 59 : 94-102 (1962).
- (30) VERZAR, F. and Mac DOUGALL, E.J. -
Absorption from the intestine.
London, Longmann, Green and Co. (1936).

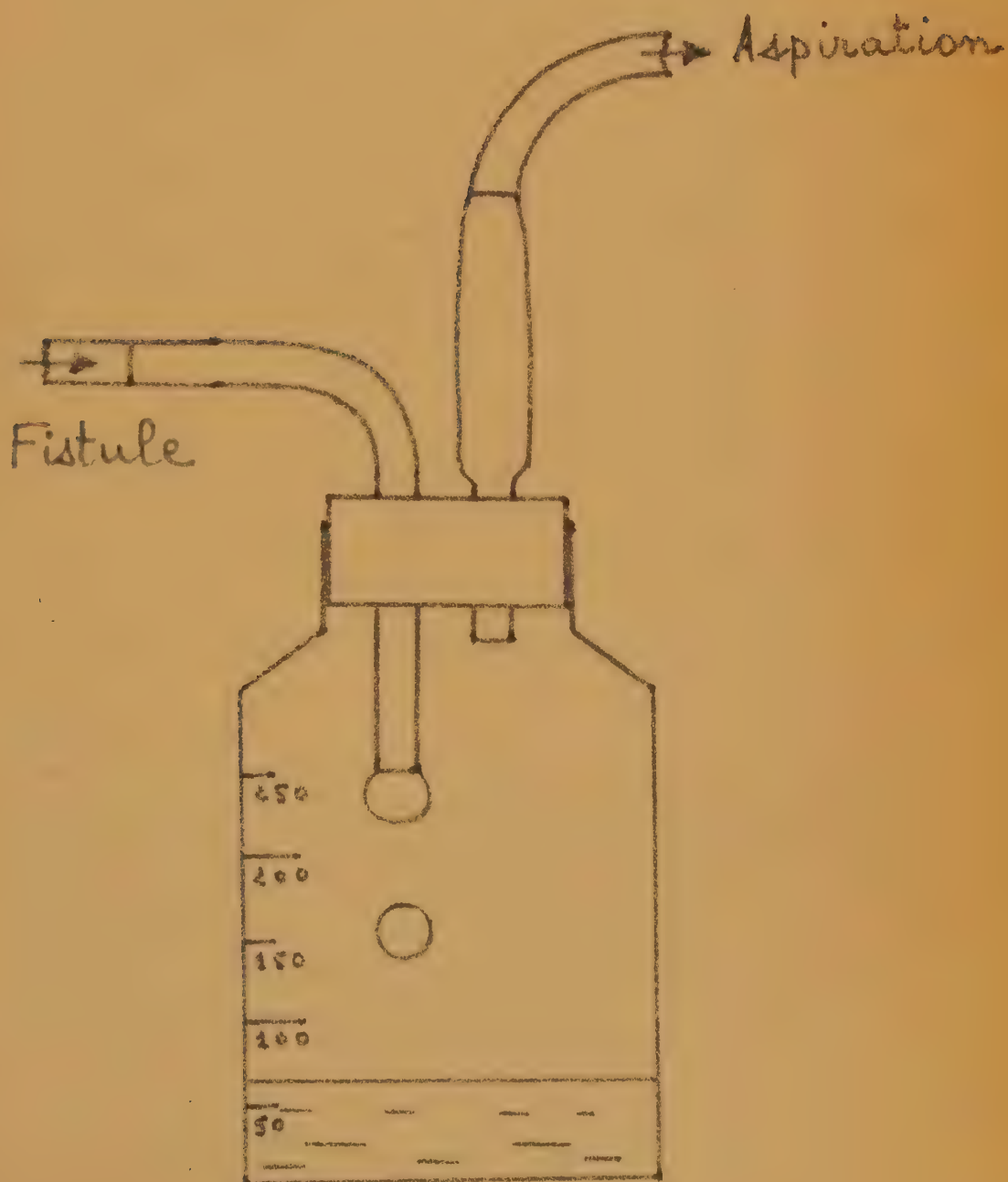
- (31) CURRAN, F. and SOLOMON, A.K. -
Ion and water flux in the ileum of rats.
J. Gen. Physiol., 41 : 143-168 (1957).
- (32) CAPRARO, V., BIANCHI, A., LIPPE, C. -
The sodium and glucose transports by the in vitro
intestinal preparations.
Experientia, 19 : 347-349 (1963).
- (33) WILSON, T.H. and CRANE, R.K. -
The specificity of sugar transport by Hamster intestine.
Biochim. Biophys. Acta, 29 : 30-32 (1958).
- (34) FISHER, R.B. -
The absorption of water and of some small solute mole-
cules from the isolated small intestine of the rat.
J. Physiol. (London), 110 : 36-46 (1954).
- (35) SMYTH, D.H. and TAYLOR, C.B. -
Transfer of water and other substances through the
intestinal wall.
J. Physiol. (London), 126 : 142 (1954).
- (36) HAKIM, A., LESTER, R.G. and LIFSON, N. -
Absorption by in vitro preparation of dog intestinal
mucosa.
J. Appl. Physiol., 18 : 409-413 (1963).
- (37) FAUVERT, R. et HARTMANN, L. -
Techniques modernes de laboratoire, p. 163
... Expansion scientifique, Ed. PARIS (1961).
- (38) FORDTRAN, J.S., CLODI, P.H., SOERGEL, K.H. et INGELFINGER -
Les épreuves d'absorption des glucides, compte tenu
spécialement du 3-O-méthyl-d-glucose et du xylose.
Ann. int. Med., 57 : 883 (1962).

- (38_a) COLIN, J. et POLONOVSKI, C. -
In Les explorations biologiques en Pédiatrie, p. 567.
(Expansion Scientifique, Ed. PARIS (1963)).
- (39) MILLER, T.G. and ABBOTT, W.O. -
Intestinal intubation : a practical technique.
Ameri. J. Med. Sci., 187 : 595-599 (1934).
- (40) ABBOTT, W.O. and MILLER, T.G. -
Intubation studies of the human small intestine.
III. A technique for the collection of pure intestinal
secretion for study of intestinal absorption.
J.A.M.A., 106 : 16-18 (1936).
- (41) ABBOTT, W.O., KARR, W.G. and MILLER, T.G. -
Intubation studies of the human small intestine.
VIII. Factors concerned in absorption of glucose from
the jejunum and ileum.
Amer. J. Digest. Dis., 4 : 742-752 (1938).
- (42) NICHOLSON, J.T.L. and CHORNOCK, F.W. -
Intubation studies of the human small intestine.
XXII. An improved technic for the study of absorption,
its application to ascorbic acid.
J. Clin. Invest. (1942).
- (43) BLACKENHORN, D.H., HIRSH, J. and AHRENSE, E.H. -
Trans intestinal intubation : I. Technic for measurement
of gut length and physiological sampling at known loci.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 88 : 356-362 (1955).
- (44) BORGSTRÖM, B., LUNDH, G., DALQUIST, A., SJOVALL, J. -
Studies of intestinal digestion and absorption in the
human.
J. Clin. Invest., 36 : 1521-1536 (1957).
- (45) WELCH, A.D., WAKEFIELD, E.G., ADAM, M. - (1936)
In Absorption from the intestine
WISEMAN, G., p. 36 ; Academic Press (1964)

- (46) SAUTIER, C., TREMOLIERES, J., FAUDEMAY, F. FLAMENT, C. -
Allergie alimentaire et digestive.
Premier Congrès International de Vichy,
Tome I : 87-133 (1963)
- (47) TREMOLIERES, J. -
Traitement médical des fistules digestives externes.
Revue du Praticien, XV, 6 : 665-667 (1965).
- (48) HUGGETT et NIXON -
Biochem. J., 66 : 12 (1957).
- (49) KJELDAHL, selon CHIBNALL, A.C., REES, N.W. and WILLIAMS, E.F. -
The total nitrogen content of egg albumine and other proteins.
Biochem. J., 37 : 354 (1943).
- (50) LEVY, M. -
Dosage du chlore dans le sang total.
Bull. Soc. Chim. Biol., 10 : 633 (1929).
- (51) LAPORTE J.Cl. -
Une méthode simple de dosage des activités protéolytiques et antiprotéolytiques. Application au suc pancréatique, aux fèces, au sang et au soja.
Cahiers de Nutrition et de Diététique (à paraître).
- (52) ROBINSON, J.W.L. -
In Manometric technics, page 149.
(Burgess publishing Co (1957)).
- (53) CRANE, R.K. and WILSON, T.H. -
In vitro method for the study of the rate of intestinal absorption of sugars.
J. Appl. Physiol., 12 : 145-146 (1958).

- (54) DARLINGTON, W.A. and QUASTEL, J.H. -
Absorption of sugars from isolated surviving intestine.
Arch. Biochem. Biophys., 43 : 194-208 (1953).
- (55) ROBINSON, J.W.L. -
Les relations entre les ions Na^+ et l'absorption intestinale d'acides aminés.
Biochim. Biophys. Acta, 126 : 61-72 (1966).
- (56) WILSON, T.H. and WISEMAN, G. -
The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface.
J. Physiol. (London), 123 : 116-125 (1954).
- (57) Idem à (53).
- (58) NEWBY, H., SMITH, D.H. and WAHLER, B.C. -
The absorption of glucose by in vitro intestinal preparation.
J. Physiol. (London), 129 : 1-11 (1955).
- (59) SKALA, I. KUJALOVA, V., SEGOVA, E., HORMADKOVA, V.H. -
The effect of the incubation medium on active transport of glucose by the small intestine of the rat, in vitro.
Physiologia Bohemo-Slovenica, 12 : 118-123 (1963).
- (60) WILSON, T.H. -
The role of lactic acid production in glucose absorption from intestine.
J. Biol. Chem., 222 : 751-763 (1956).
- (61) UMBREIT, W.W., BURRIS, R.H. and STAUFFER, J.F. -
In manometric Techniques, p. 149
(Burgess Publishing Co (1957)).
- (62) SAUTIER, C. -
Mesure des vitesses de diffusion du sodium et du potassium chez l'homme, à l'aide des radio-éléments.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, PARIS (1958).

Schéma n° 1 : MONTAGE SERVANT à RECUEILLIR
le LIQUIDE de FISTULE.



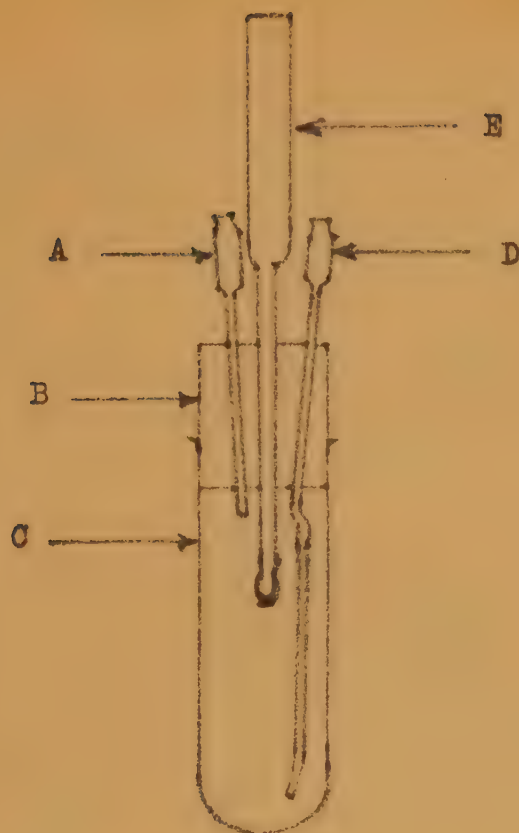


Schéma n° 2 : APPAREIL de CRANE et WILSON (53)

A - Aiguille N° 15

B - Bouchon de caoutchouc à un trou

C - Tube à centrifuger en polyéthylène de 15 ml (15 × 95 mm)

D - Aiguille n° 21 + tube de polyéthylène de 8 cm de long

E - Canule en pyrex :

partie supérieure	{ longueur 6 cm
	{ diamètre 10 mm

partie inférieure	{ longueur 5 cm
	{ diamètre 5 mm

Tableau I (cas 1 - CRU.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE DUODENAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaires	6h30	8h	10h30	12h	17h30
Ingesta	G	SJ	M	T	
Volume (ml)	10	12	6,3	2,0	
Débit (ml/h)	6,4	5,1	2,9	0,4	
pH	8,6	8,6	8,6	8,6	
Concentrations par litre :					
Glucose (mM)	0,06	1,12	2,52	13,80	
Cl (mEq)	120	122	140	180	
Na (mEq)	190	192	230	-	
K (mEq)	4,80	7,00	9,50	15,35	
N total (mg)	-	-	-	-	
N soluble (mg) ...	-	-	-	-	
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)					
spontanée	168	168	-	-	
% trypsine	0	0	-	-	
après entérokinase	336	336	-	-	

G = 25 g Glucose ; SJ = soupe de jambon ;

M = mélange type ; T = tisane.

Tableau II (cas 1 - CRU)

COMPOSITION d'un LIQUIDE DUODENAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	8h	10h30	12h45	17h
Ingesta	G	SJ	SJ	M	T
Volume (ml)	13	24	15	2,2	
Débit (ml/h)	8,66	9,60	6,44	0,44	
pH	8,5	8,8	8,8	8,8	
Concentrations par litre :					
Glucose (mM)	0,5	0,75	1,09	0,83	
Cl (mEq)	140	62	95	102	
Na (mEq)	186	122	160	144	
K (mEq)	4,48	4,60	6,00	5,92	
N total (mg)	-	-	-	-	
N soluble (mg) ...	-	-	-	-	
Activités protéolytiques (en unités internationale/ml)					
spontanée	168	336	670	-	
% trypsine	75	87	97	-	
après entérokinase	168	336	670	-	

G = 25 g Glucose ; SJ = soupe de jambon ;
M = mélange type ; T = tisane.

Tableau III (cas 2 - GOU.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE DUODENAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	7h	10h	12h45	14h	16h
Ingesta	d	d	R	d	R
Volume (ml)	125	183	120	133	
Débit (ml/h)	57,5	91	55,2	72	
pH	6,4	8	6,7	5,8	
Concentrations par litre :					
Glucose (mM)	5,43	2,64	5,67	55,65	
Cl (mEq)	75	65	73	66	
Na (mEq)	140	122	122	83	
K (mEq)	6,16	5,68	11,04	-	
N total (mg)	1.445	1.156	1.590	-	
N soluble (mg) ...	-	290	1.000	1.910	
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)					
spontanée	1.340	670	1.340	1.340	
% trypsine	50	50	50	0	
après entérokinase	-	-	-	-	

d = petit déjeuner ; R = repas solide.

Tableau IV (cas 3 - MON.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE DUODENAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	8h	10h	12h	14h30	16h30
Ingesta	G	R	d	R	M	R
Volume (ml)	169,5	145	68	11,4	5	
Débit (ml/h)	113	72,5	34	4,56	2,5	
pH	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	
Concentrations par litre :						
Glucose (mM) ..	0	36,1	0	0	0	
Cl (mEq)	116	64	101	94	-	
Na (mEq)	124	86	138	124	-	
K (mEq)	7,6	5,76	10,72	11,44	-	
N total (mg) ..	1.900	1.445	2.025	2.100	-	
N soluble (mg)	366	263	630	615	-	
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)						
spontanée	670	670	1.340	670	336	
% trypsine ...	87	87	94	92	75	
après entérokinase	670	670	1.340	-	-	

G = 25 g Glucose ; R = repas solide ;
d = petit déjeuner ; M = mélange type.

Tableau V (cas 4 - CHA.)

COMPOSITION d'UN LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIFFERENTS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	9h	10h	12h	14h	16h	18h	
Ingesta	G		SJ	M	R	M	T	SJ
Volume (ml)	150	20	60	58	80	55		
Débit (ml/h.) ..	60	20	30	29	40	27,5		
pH								
Concentrations par litre :								
Glucose (mM) .	44	15	0,40	-	37,0	10,4		
Cl (mEq)	-	-	-	-	-	-		
Na (mEq)	72	106	82	92	89	121		
K (mEq)	8,20	8,50	8,90	7,10	9,20	8,35		
N total (mg) .	1.950	2.520	-	-	-	-		
N soluble (mg)	680	1.670	2.480	2.860	-	2.860		
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)								
spontanée	1.340	1.340	1.340	2.680	5.360	2.680		
% trypsine ...	94	75	75	75	97	75		
après entérokinase	1.340	1.340	1.340	5.360	5.360	-		

G = 25 g glucose ; SJ = soupe de jambon ; M = mélange type
 R = repas solide ; T = tisane.

Tableau VI (cas 4 - CHA.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIFFERENTS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	8h15	9h20	10h	11h	12h30	14h30	16h30
Ingesta	G			SJ		R + SJ	T	M
Volume (ml) ...	19,5	21		19	26,5	5	13,9	10
Débit (ml/h) ..	11,5	21		28	27	3,7	7	5
pH	7	7		7	7	7	7	7
Concentrations par litres :								
Glucose (mM)	1,1	5,6		1,9	22,2	1,7	1,7	6,9
Cl (mEq)	158	120		109	90	90	90	
Na (mEq)	196	156		140	124	112	158	
K (mEq)	5,20	5,68		5,84	8,48	7,00	7,36	6,52
N total (mg)	3.160	2.710		900	3.610	4.330	5.350	5.150
N soluble (mg)	520	520		670	900	-	1.430	850
Activités pro- téolytiques (en unités interna- tionales/ml)								
spontanée	42	336		670	336	670	670	1.340
% trypsine ..	0	50		50	50	50	50	0
après entéro- kinase	168	336		670	670	-	1.340	2.680

Tableau VII (cas 4 - CHA.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	8h30	9h40	11h	12h20
Ingesta	G		SJ		R
Volume (ml)	12	21	13	20	22
Débit (ml/h)	6	18	9,75	16	19
pH	7	7	7	7	7
Concentration par litre :					
Glucose (mM) ..	0,78	55,50	9,70	5,00	1,29
Cl (mEq)	150	76	78	109	90
Na (mEq)	126	92	112	120	136
K (mEq)	4,40	5,60	4,10	7,52	5,30
N total (mg) ..	3.700	2.810	4.260	3.400	2.950
N soluble (mg)	750	670	1.650	820	960
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)					
spontanée	336	336	670	670	670
% trypsine ...	87,5	50	50	0	0
après entérokinase	336	336	1.340	1.340	1.340

Tableau VIII (cas 4 - CHA.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	8h	10h30	12h30	14h30	15h30	16h30	18h30
Ingesta	G	SJ	R	M	T	M	
Volume (ml)	2	3	30	1,3	12	19,6	
Débit (ml/h) ...	1,8	1,5	15	1,3	12	9,8	
pH	7	7	7	7	7	7	
Concentrations par litres ;							
Glucose (mM) .	39	8,35	45,50	2,67	14,40	6,40	
Cl (mEq)	-	48	96	50	74	112	
Na (mEq)	100	118	130	-	154	144	
K (mEq)	6	6	7,6	10	8	7,6	
N total (mg) .	1.200	4.200	3.400	-	6.100	6.900	
N Soluble (mg)	500	1.600	900	-	1.500	-	

Tableau IX (cas 5 - LEL.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	7h	8h30	10h30	12h45	17h
Ingesta	G			R	T
Volume (ml)	1,9	4,8	6,4	5,60	
Débit (ml/h) ...	1,2	2,4	2,8	1,24	
pH	7	7,2	7	7	
Concentrations par litre :					
Glucose (mM) .	1,10	1,32	0,62	2,54	
Cl (mEq)	140	122	112	106	
Na (mEq)	160	164	174	152	
K (mEq)	3,52	4,60	8,40	10,20	
N total (mg) .	—	—	—	—	
N soluble (mg)	—	—	—	—	

Tableau X (cas 6 - TAI.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	8h	10h10	12h10	14h20	16h10
Ingesta	d	M	SJ	R	
Volume (ml)	100	120	141	150	
Débit (ml/h) ...	46	60	64	74,5	
pH	7	7	7	7	
Concentrations par litre :					
Glucose (mM) .	1,44	2,44	3,75	0	
Cl (mEq)	74	62	54	58	
Na (mEq)	106	104	94	94	
K (mEq)	15,20	15,20	17,84	15,80	
N total (mg) .	3.110	-	-	-	
N soluble (mg)	1.385	1.510	1.970	2.327	
Activités proté- olytique (en unités interna- tionales/ml)					
spontanée	1.340	1.340	5.360	2.68P	
% trypsine ..	-	-	-	-	
après entéroki- nase	1.340	1.340	5.360	2.680	

d = petit déjeuner ; M = mélange type ; SJ = soupe de jambon
R = repas solide.

Tableau XI (cas 7 - PHI.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE ILEAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	6h30	8h	10h10	12h	14h40	16h30
Ingesta		G	SJ	SJ	M	T
Volume (ml)	100	45	100	401	616	
Débit (ml/h)	66,5	21,4	71,5	167	351	
pH	6,2	6,4	6,2	6,2	6,2	
Concentrations par litre :						
Glucose (mM) ..	0	23,20	0	6,77	14,80	
Cl (mEq)	74	52	94	62	33	
Na (mEq)	102	60	128	82	44	
K (mEq)	20,0	22,4	17,2	20,0	15,6	
N total (mg) ..	3.750	3.320	3.040	3.520	2.900	
N soluble (mg)	-	510	2.050	73	1.210	
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)						
spontanée	1.340	1.340	336	670	336	
% trypsine ...	94	94	87	78	87	
après entérokinase	1.340	1.340	336	-	-	

G = 25 g glucose ; SJ = soupe de jambon

M = mélange type ; T = tisane

Tableau XII (cas 9 - THO.)

COMPOSITION d'un LIQUIDE CAECAL
INFLUENCE de DIVERS TYPES d'INGESTA

Horaire	8h	10h10	12h10	14h22	16h10
Ingesta	d		R	M	
Volume (ml)	120	38,5	200	120	
Débit (ml/h)	55,3	19,2	90,0	57,7	
pH	5,3	6,2	6,6	5,7	
Concentrations par litres :					
Glucose (mM)	14,50	11,60	30,50	87,75	
Cl (mEq)	116	106	83	73	
Na (mEq)	119	117	113	90	
K (mEq)	8,00	8,00	10,8	9,64	
N total (mg)	-	2.020	3.320	-	
N soluble (mg) ...	1.535	2.120	729	2.150	
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)					
Spontanée	670	670	670	1.340	
% trypsine	-	-	-	-	
après entérokinase	-	-	-	-	

d = petit déjeuner ; R = repas solide ; M = mélange type

Tableau XIII

COMPOSITION du LIQUIDE DUODENAL à JEUN

	Résultats personnels		TREMOLIERES
	CRU. (2 dosages)	MON. (1 dosage)	5 malades (15 dosages)
pH	8,5	6,4	-
Concentrations par litre :			
Glucose (mM)	0,105	0	-
Cl (mEq)	130	116	-
Na (mEq)	188	124	132 (173-104)
K (mEq)	4,64	7,6	10 (46- 4)
N total (mg)	-	1.900	2200 (6200-800)
N soluble (mg) ..	-	36	1200 (2700-400)
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)			
spontanée	168	670	-
% de trypsine ..	10,5	12	-
après entérokinase	252	670	-

Tableau XIV

COMPOSITION du LIQUIDE ILEAL à JEUN

Malades	Cas 4		Cas 5	Cas 7
	(a)	(b)		
pH	7	7	7	6,2
Concentrations par litres :				
Glucose (mM)	1,1	0,78	0	0
Cl (mEq)	158	150	140	74
Na (mEq)	196	126	160	102
K (mEq)	5,2	4,4	3,52	20
N total (mg)	3.160	3.700	-	3.750
N soluble (mg)	520	750	-	-
Activités protéolytiques (en unités internationales/ml)				
spontanée	42	336	-	1.340
% trypsine	0	87	-	94
après entérokinase	168	336	-	1.340

Tableau XV

COMPOSITION du LIQUIDE DIETETIQUE après DIVERS REPAS.

VARIATIONS des ELECTROLYTES et de l'AZOTE

selon la CONCENTRATION en GLUCOSE.

		Concentrations (par litre)					
		Glucose (mM)	Na (mEq)	Cl (mEq)	K (mEq)	N total (mg)	N sol. (mg)
CAS 1	a)	1,12	192	122	7,0	-	-
		2,52	230	140	9,50	-	-
		13,80	-	180	15,35	-	-
	b)	0,75	122	62	3,60	-	-
		1,09	160	95	6,00	-	-
		0,83	144	102	5,92	-	-
CAS 2		2,64	122	65	5,68	1.156	290
		5,43	140	75	6,16	1.455	-
		5,60	122	73	11,04	1.590	1.000
		55,60	83	66	-	-	1.910
CAS 3		0	138	101	10,72	2.025	630
		0	124	94	11,44	2.100	1.500
		36,10	86	64	5,76	1.445	1.158

Tableau XVI

COMPOSITION du LIQUIDE ILEAL après DIVERS REPAS
 VARIATIONS des ELECTROLYTES et de l'AZOTE selon la
 CONCENTRATION en GLUCOSE.

CAS 4		Concentrations par litre					
		Glucose (mM)	Na (mEq)	Cl (mEq)	K (mEq)	N total (mg)	N sol. (mg)
a)	(	0,4	82	-	8,90	-	2.480
	(	10,4	121	-	8,35	-	2.860
	(	15,0	106	-	8,50	2.520	1.670
	(	37,0	89	-	9,20	-	-
	(	44	72	-	8,20	1.950	680
b)	(	1,70	124	90	7,00	4.330	-
	(	1,70	112	90	7,40	5,350	1.430
	(	1,90	154	114	5,80	2.000	670
	(	5,60	156	120	5,70	2.710	520
	(	6,90	158	90	-	5.150	850
	(	22,20	140	109	8,50	3.610	900
c)	(	1,29	136	90	5,30	2.950	960
	(	5,0	120	109	7,52	3.400	820
	(	9,70	112	78	4,10	4.260	1.650
	(	55,50	92	76	5,60	2.810	670
d)	(	2,67	-	50	10	-	-
	(	6,40	144	112	7,60	6.900	-
	(	8,40	118	48	6,00	4.200	1.600
	(	14,40	154	74	8,00	6.100	1.500
	(	39,00	100	-	6,00	1.200	500
	(	45,00	130	96	7,60	3.400	900

Tableau XVI bis

COMPOSITION du LIQUIDE ILEAL après DIVERS REPAS.
 VARIATIONS des ELECTROLYTES et de l'AZOTE selon
 la CONCENTRATION en GLUCOSE.

	Concentrations par litre					
	Glucose (mM)	Na (mEq)	Cl (mEq)	K (mEq)	N total (mg)	N sol. (mg)
CAS 5	0,62	174	112	8,40	-	-
	1,32	164	122	4,60	-	-
	2,54	152	106	10,20	-	-
CAS 6	0	94	58	15,80	3.110	1.385
	1,44	106	74	15,20	-	1.510
	2,44	104	62	15,20	-	1.970
	3,75	94	54	17,84	-	2.050
CAS 7	0	128	94	17,20	3.040	2.050
	6,77	82	62	20	3.520	730
	14,18	44	33	15,60	2.900	1.210
	23,20	60	52	22,40	3.320	510

Tableau XVIII

COMPOSITION du LIQUIDE ILEAL du RAT après PERFUSION
PENDANT 60 MINUTES de SOLUTIONS GLUCOSEES
5 et 10 mMolaires

	Volume (ml)	pH	Concentrations/L			Activ. protéo- lytique UI/ml
			Glu- cose (mM)	Na (mEq)	K (mEq)	
Temps 0 : 5 mM de glucose						
A 60' :						
Exp. 1	6,6	7	0,14	117	6,1	1.340
Exp. 2	6,2	7	0,14	94	6,0	2.680
Exp. 3	6	4,5	0,11	55	6,2	-
Temps 0 : 10 mM de glucose						
A 60' :						
Exp. 1	5,3	7	0,28	129	5,2	1.340
Exp. 2	4,8	7	0,03	94	6,0	2.680

Tableau XIX

TRANSPORT de GLUCOSE et de ^{24}Na dans les
15 PREMIERES MINUTES,
sur INTESTIN RETOURNE de RAT.

	Glucose au début	10 mM/litre			50 mM/litre		
	Nombre de cas	7	4	3	5	3	2
	Oxygène %	95	20	95 + DNP	95	20	95 + DNP
Transport de glucose ($\mu\text{M}/\text{minute}$)	0 à 15'	0,150	0	0	0	0	0
Flux de ^{24}Na ($\mu\text{Eq}/\text{minute}$)	0 à 6'	0,207	0	-	0,314	0,045	-
	6 à 11'	0,465	0,024	0,043	0,772	0,097	0,600
	11 à 15'	4,600	0,043	5,400	3,500	-	2,800

Tableau XX

POURCENTAGE d'ECHANGE de ^{24}Na en 60 MINUTES

Concentration de glucose au départ	10 mM			50 mM		
Nombre d'expériences	17	4	3	14	3	2
Oxygène %	95	20	95+ DNP	95	20	95+ DNP
AS intestin AS liquide muqueux %	76	77	79	86	82	72
AS liquide séreux AS liquide muqueux %	43	44	49	50	39	42
Dans 2 expériences, la radio-activité était placée au départ du côté séreux.						
AS intestin AS liquide séreux %	0,15	-	-	0,17	-	-
AS liquide muqueux AS liquide séreux %	0,01	-	-	0,03	-	-

L'échange est mesuré en faisant le rapport des activités
spécifiques (A.S.).

QUANTITES de GLUCOSE et de SODIUM
ABSORBEES, METABOLISEES et TRANSPORTEES en
60 MINUTES par l'INTESTIN RETOURNE de RAT.

Concentration de glucose mM ‰	4,85	9,45	8,1	7,1	22,5	49,97	48,7	42
Pourcentage d'oxygénation	95	95	20	95 + DNP	95	95	20	95 + DNP
Nb. d'expériences	8	26	4	3	10	28	4	2
<u>GLUCOSE</u>								
Glucose absorbé µM g/h	33,2	45,6	10,3	0	67	164,9	90	0
Glucose métabolisé µM	31,59	8,65	8,5	0	47,95	76,2	57	0
Glucose transporté µM g/h	5,9	15,9	0	0	7,00	9,3	0	0
S/M	1,71	1,59	0,9	0,75	1,11	1,047	0,93	0,82
<u>SODIUM</u>								
Sodium absorbé µEq/g/h	105	96	59,5	40	106	110	-	-
Sodium transporté µEq/g/h	-	18,5	16	36,7	-	18,1	12	49,1
S/M	1,09	1,03	1,0	1,04	1,09	1,02	1	1,08

S/M est le rapport de la concentration (glucose ou sodium) dans le liquide séreux à celle dans le liquide muqueux.

Les quantités absorbées et transportées sont exprimées en µM ou en µEq par gramme d'intestin frais et par heure.

